STRUKTUR-WIRKUNGSKORRELATIONEN GERINNUNGSPHYSIOLOGISCH AKTIVER DI- UND TRIAMINE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
im Fachbereich Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
GUDRUN CLAUS
aus Landau/Pfalz

BERLIN 1986

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549614_0022

Druck: Copy-Center in Dahlem
Ladenbergstraße 2-4
1000 Berlin 33
Tel. 831 40 25

STRUKTUR-

WIRKUNGSKORRELATIONEN

GERINNUNGSPHYSIOLOGISCH

AKTIVER

DI- UND TRIAMINE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
im Fachbereich Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

GUDRUN CLAUS

aus Landau/Pfalz

BERLIN 1985

1. Gutachter: Prof. Dr. K. Rehse

2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. W. Schunack

Tag der mündlichen Prüfung: 31. 1. 1986

Meiner Mutter

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin auf Anregung von

HERRN PROF. DR. K. R E H S E

durchgeführt.
Für seine Unterstützung und stete Bereitschaft zur Diskussion danke ich ihm sehr herzlich.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG 1

2. THEORETISCHER TEIL 5

2.1 Synthese von Benzol-1,3,5-triessigsäureamid- und Benzol-1,3-diessigsäureamid-Derivaten 5

2.2 Synthese aromatischer Carbonsäureamide 15

2.3 Synthese von Iminen aus aromatischen Aldehyden und primären Aminen 22

2.3.1 Herstellung von N,N'-Bis-[3-(1-pyrrolyl)-propyl]-m-phenylen-dimethanimin (13) 22

2.3.2 Darstellung von 4-[N-(4-Phenylbutyl)-imino-methyl]-benzol-1,3-diol (14) und N-(4-Phenyl-butyl)-3,4-dichlormethanimin (15) 25

2.4 Synthese von aliphatischen Diamiden mit mehreren Hydroxylfunktionen im Molekül 28

2.5 Herstellung weiterer Weinsäurediamide 40

2.6 Reduktion der Benzol-1,3,5-triessigsäureamide und der Benzol-1,3-diessigsäureamide 47

2.7 Reduktion der Amide **11a - c** und **12a - d** 53

2.8 Reduktion der Imine **13, 14** und **15** 57

2.9 Reduktion der Amide **16** bis **19** 59

2.10 Reduktion der Weinsäureamide **20a - m** 70

2.11 Synthese von N,N'-Bis-[4-phenylbutylamin]-m-phenylen-diacetamidin (33) 74

2.12 Synthese von Thioethern und deren Oxidation 77

2.12.1 Herstellung von Thioethern 77

2.12.2 Oxidation von Thioverbindungen 80

3. GERINNUNGSPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN 88

3.1 Allgemeines 88

3.2 Bestimmung der Thrombozytenaggregation 89

3.3 Bestimmung der Thromboplastinzeit (Quick-Wert) in vitro 90

3.4 Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) 92

3.5 Diskussion der gerinnungsphysiologischen Untersuchungen 100

4. EXPERIMENTELLER TEIL 110

5. ZUSAMMENFASSUNG 160

6. LITERATURVERZEICHNIS 164

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Herz- und Kreislauferkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Venenthrombosen und Lungenembolie stehen nach wie vor an der Spitze der Gesamtmorbidität und -mortalität in der Bundesrepublik Deutschland und in anderen Industriestaaten.
An diesen Krankheiten ist das Blutgerinnungssystem beteiligt. Normalerweise ist das Blut in der Lage, auch Gefäße mit kleinstem Durchmesser zu passieren. Bei einer Störung des Gerinnungssystems kommt es zur Ausbildung von Thromben, die die obengenannten Erkrankungen hervorrufen können. Als Ursache dieser Gerinnungsstörung im Sinne unerwünschter Thrombenbildung hat schon Virchow auf die drei wichtigsten Faktoren hingewiesen[1]:

1. eine geschädigte Gefäßwand,
2. eine niedrige Strömungsgeschwindigkeit und
3. eine erhöhte Eigengerinnbarkeit des Blutes.

Zur Zeit ist es noch nicht möglich, auf geschädigte Gefäßwände mit geeigneten Pharmaka einzuwirken. Deshalb kann man versuchen, durch Vermeidung bzw. Behebung von Risikofaktoren wie Hypertonie, Übergewicht, Streß, Nikotin, Diabetes eine Schädigung der Gefäße zu vermeiden.
Bei einer bereits existierenden Gefäßschädigung kann eine Thromboseentstehung und -ausbreitung durch medikamentöse Behandlung vermieden werden. Man kann zum einen direkte bzw.

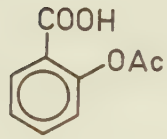
indirekte Antikoagulantien anwenden, die die plasmatische Gerinnung inhibieren, und zum anderen die Thrombozytenaggregationshemmer.

Das gebräuchlichste Pharmakon aus der Gruppe der direkten Antikoagulantien ist das Heparin. Der Wirkungsmechanismus wird mit einer verstärkten Inhibition des Thrombins durch Antithrombin III,dem Heparin-Kofaktor, erklärt[2]. Der therapeutische Einsatz ist durch die ausschließlich parenterale Anwendung beschränkt[3]. Die indirekten Antikoagulantien beeinflussen die Verfügbarkeit von Vitamin K. Dieses Vitamin wird intrazellulär als Epoxid gespeichert und kann durch eine Epoxid-Reduktase in die aktive Form überführt werden. Die indirekten Antikoagulantien inaktivieren diese Epoxid-Reduktasen und blockieren somit die Bildung verschiedener von der Anwesenheit des Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren[4]. Die therapeutisch verwendeten Pharmaka dieser Klasse sind die Derivate des 4-Hydroxycumarins. Diese Arzneimittel, die oral anwendbar sind, zeigen eine lang anhaltende Wirkung und eignen sich deshalb zur Langzeittherapie. Von Nachteil sind die schlechte Wirkungssteuerung und häufige Interaktionen mit anderen Pharmaka[5].

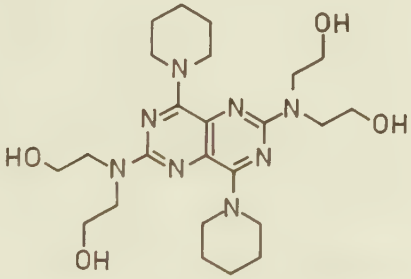
Der Schwerpunkt der gerinnungsphysiologischen Forschung liegt daher zur Zeit auf der Entwicklung und Erforschung von Thrombozytenaggregationshemmern und direkt wirkender, oral anwendbarer Antikoagulantien.

Trotz intensiver Forschungsbemühungen finden zur Zeit nur drei Aggregationshemmer eine breite therapeutische Anwendung[6].

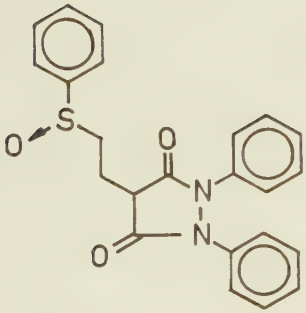
An erster Stelle ist noch immer die Acetylsalicylsäure **1** zu nennen, die durch ihren Einfluß auf die Prostaglandinsynthetase hemmend auf die Thrombozytenaggregation wirkt[7]. Häufig werden auch Dipyridamol **2**, das eine Amidinstruktur mit basischen Substituenten aufweist, und Sulfinpyrazon **3** angewandt. Für spezielle Indikationen werden daneben noch Ticlopidin **4** und Suloctidil 5 eingesetzt. Alle bisher für



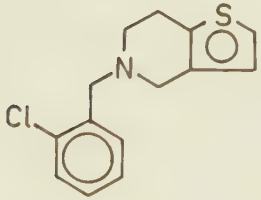
1



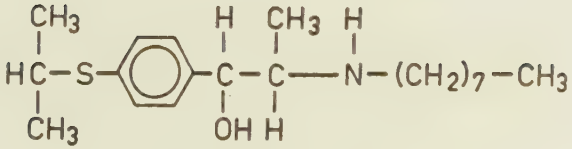
2



3



4



5

die Therapie verwendeten Thrombozytenaggregationshemmer haben jedoch wegen ihrer unspezifischen Angriffspunkte unerwünschte Nebenwirkungen. Für die prophylaktische Anwendung von Antithrombotika wäre es von Vorteil, über Substanzen zu verfügen, die sowohl die plasmatische Gerinnung als auch die Thrombozytenaggregation hemmen.

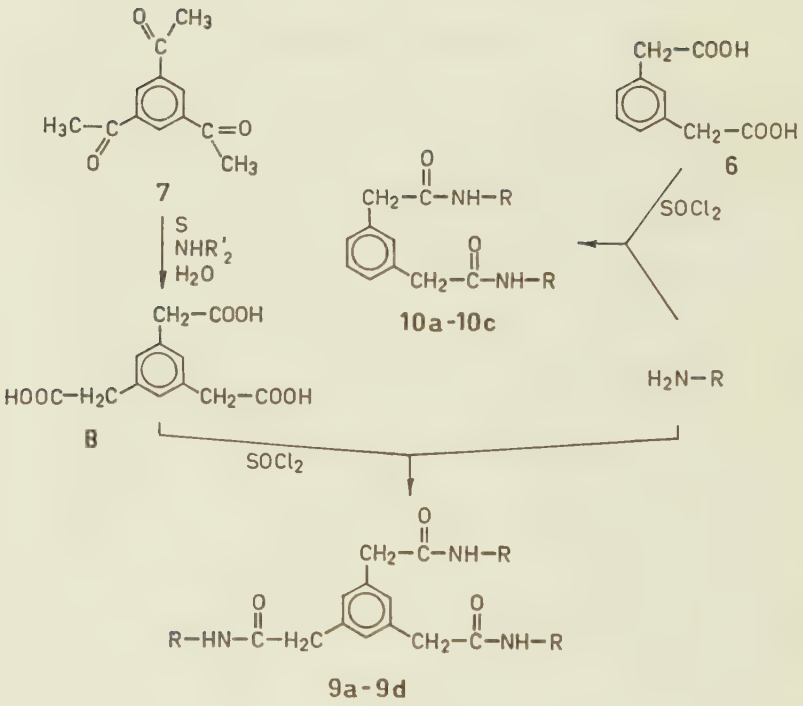
Im Arbeitskreis Rehse wurden von Ernst[8], Carstensen[9] und Werner[10] Amine gefunden, die in vitro eine sehr gute Thrombozytenaggregationshemmung aufweisen. Gleichzeitig wird von einigen dieser Substanzen die plasmatische Gerinnung gehemmt.

Aufbauend auf den bisher bekannten Kriterien sollten in der vorliegenden Arbeit verschiedene Amine hergestellt werden. Einerseits sollte durch Strukturoptimierung eine Wirkungssteigerung erreicht und andererseits die Grenzen der Strukturvariabilität aufgezeigt werden. Außerdem sollten hydrophilere Substanzen synthetisiert werden, da die Untersuchungen von Buck[11] eine verbesserte Verfügbarkeit durch diese Maßnahmen erwarten ließen.

2. THEORETISCHER TEIL

2.1 Synthese von Benzol-1,3,5-triessigsäureamid- und Benzol-1,3-diessigsäureamid-Derivaten

Zunächst wurden Di- bzw. Triamide synthetisiert, die ein zentrales, aromatisches Ringsystem enthalten. Der Stickstoff ist vom Zentrum durch zwei Kohlenstoffatome getrennt, dann folgt eine aliphatische Kette mit vier Kohlenstoffatomen, an deren Ende sich verschiedene Reste befinden.
Zur Herstellung dieser Amide wurden von den entsprechenden Säuren ausgegangen. Während die Benzol-1,3-diessigsäure **6** käuflich erworben werden konnte, mußte die Benzol-1,3,5-triessigäsure **8** durch eine Willgerodt-Kindler-Reaktion[12] nach einer Vorschrift von Newman-Lowrie[13] aus 1,3,5-Triacetylbenzol **7** hergestellt werden (Schema 1). Die Säuren wurden mit Thionylchlorid in ihre Säurechloride[14] umgewandelt und mit folgenden Aminen in der von Fredrich[15] angegebenen Weise zu den Di- und Triamiden umgesetzt (Schema 1). Bei den eingesetzten Aminen handelte es sich um 4-Phenylbutylamin, 4-(2-Thienyl)-butylamin, 4-(4-Methoxyphenyl)-butylamin, 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-butylamin und 4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-butylamin. Außer dem erstgenannten mußten alle Amine zunächst synthetisiert werden. Bei der Darstellung des 4-(2-Thienyl)-butylamins und des 4-(4-Methoxyphenyl)-butylamins wurde von der 4-(2-Thienyl)-buttersäure bzw. von der 4-(4-Methoxyphenyl)-buttersäure ausgegangen. Diese wurden



Schema 1: Syntheseweg zur Darstellung der Tri- und Diamide **9a - d** und **10a - c**

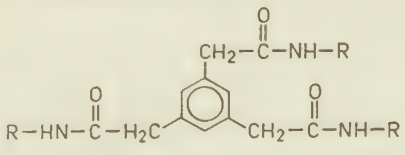
in ihre Säurechloride durch Umsetzung mit Thionylchlorid überführt[14] und dann in Ammoniaklösung gegossen, um zu den Amiden zu gelangen[16], die schließlich mit $LiAlH_4$ zu den primären Aminen reduziert wurden[17, 18]. Zur Herstellung von 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-butylamin wurde aus dem 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-propylalkohol mit Thionylchlorid in Chloroform und einem Dimethylanilin-Zusatz das Chlorid hergestellt[19], das dann durch eine Kolbe-Nitril-Synthese mit KCN in das Nitril überführt wurde[19]. Anschließend wurde mit $LiAlH_4$ zum Amin reduziert[20]. 4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-butylamin wurde hergestellt, indem zunächst die 3,4,5-Trimethoxyphenylpropionsäure mit $LiAlH_4$ zum Alkohol reduziert[21] und dann wie bei der Herstellung von 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-butylamin verfahren wurde.

Bis auf 4-(2-Thienyl)-butylamin sind alle primären Amine und ihre Vorstufen in der Literatur beschrieben.

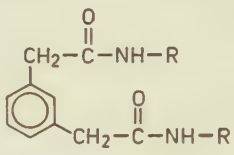
Die nachfolgend aufgeführten Di- bzw. Triamide sind nicht literaturbekannt. Ihre Struktur und Reinheit wurde durch IR-, ^1H-NMR- und Massenspektren sowie Elementaranalysen gesichert. Die gelungene Umsetzung läßt sich an den charakteristischen IR-Amidbanden erkennen, die unter anderem in Tabelle 1 aufgeführt sind.

Exemplarisch für die hergestellten Amide ist das IR-Spektrum von **9a** in Abbildung 1 wiedergegeben. Man findet die charakteristische NH-Valenzschwingung bei 3300 cm^{-1} und die durch CO-Streckschwingungen erzeugte Absorptionsbande des sekundären Säureamids bei 1640 cm^{-1}. Dessen NH-Beuge- bzw. O=C-N Streckschwingung erzeugt ferner das im Bereich von 1540 cm^{-1} beobachtete Signal.

Tab. 1: Wichtige Daten der Säureamide **9a - d** und **10a - c**



9



10

Nr.	R	IR-Amidbande (cm^{-1})	Fp. (°C)	Mol.-Masse (ms)
9a	$-(CH_2)_4-C_6H_5$	1640	169.3	645
9b	$-(CH_2)_4-C_4H_3S$	1640	159.1	663
9c	$-(CH_2)_4-C_6H_3(OCH_3)_2$	1640	130.4	825
9d	$-(CH_2)_4-C_6H_2(OCH_3)_3$	1640	139.2	915
10a	$-(CH_2)_4-C_6H_5$	1635	121.2	456
10b	$-(CH_2)_4-C_4H_3S$	1635	112.2	468
10c	$-(CH_2)_4-C_6H_4OCH_3$	1640	137.5	516

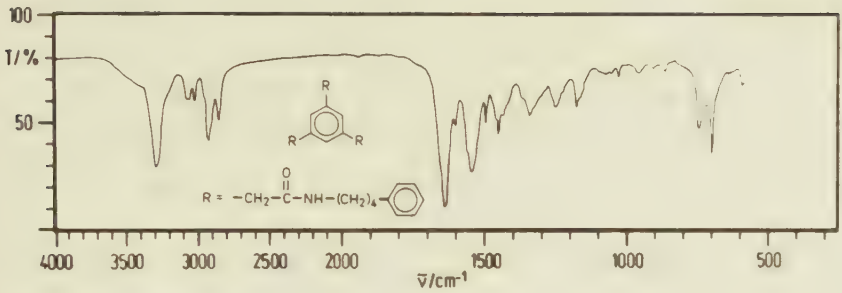


Abb. 1: IR-Spektrum von **9a** in KBr

In Tabelle 2 sind die wichtigsten NMR-Daten der Amide **9a - d** und **10a - c** aufgeführt.

Tab. 2: ^{1}H-NMR-Daten in ppm der in $CDCl_3$ aufgenommenen Verbindungen **9a - d** bzw. **10a - c**

Nr.	$-\underline{CH}_2-CO-$	-NH- *)	$-NH-\underline{CH}_2-$	$-\underline{CH}_2-Ar$
9a	3.45	5.57	3.21	2.59
9b	3.49	5.76	3.21	2.80
9c	3.44	5.84	3.21	2.55
9d	3.42	5.9	3.23	2.54
10a	3.50	5.51	3.21	2.59
10b	3.52	5.50	3.23	2.81
10c	3.45	5.43	3.26	2.59

*) austauschbar mit CF_3COOD

Abbildung 2 zeigt exemplarisch das ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum von **10b**. Durch Spreizung wird die Multiplizität der Signale im Aromatenbereich besser erkennbar. Die vier aromatischen Protonen der Stammverbindung bilden näherungsweise ein A_2XY-System. Das triplettähnliche Signal bei 7.33 ppm kann dem Proton 5 zugeordnet werden. Die beiden Protonen 4 und 6 erscheinen bei 7.15 ppm als "Dublett" und das Proton 2 ist im gespreizten Spektrum als "Dublett" bei 7.19 ppm zu erkennen. Es koppelt mit den metaständigen Protonen 6 und 4.

Die Protonen der Thiophenringe bilden ein AMX-System. Die Protonen in 3-Position erscheinen als Doppeldublett bei 6.76 ppm mit $J_{3/4}$ = 3 Hz und $J_{3/5}$ = 1 Hz. Die Protonen in 4-Stellung treten bei 6.9 ppm ebenfalls als Doppeldublett mit den Kopplungskonstanten $J_{4/3}$ = 3 Hz und $J_{4/5}$ = 5 Hz in Resonanz. Die Protonen in 5-Position ergeben ein Doppeldublett bei 7.1 ppm ($J_{5/4}$ = 5 Hz, $J_{5/3}$ = 1 Hz). Die gefundenen Kopplungskonstanten des Thiophenrings decken sich mit den in der Literatur angegebenen Werten[22)]. Die Protonen der Methylengruppen zwischen Aromat und Carbonylfunktion sind bei 3.52 ppm als Singulett erkennbar. Die Protonen der CH_2-Gruppe in Nachbarschaft zum Säureamid ergeben ein doppeltes Triplett (J = 7/7 Hz) bei 3.23 ppm, da die Protonen sowohl mit den Protonen der Säureamide als auch mit den Protonen der benachbarten Methylengruppen koppeln. Nach CF_3COOD-Austausch geht dieses Signal in ein einfaches Triplett über. Bei 2.81 ppm erscheinen die Protonen der Methylengruppen an den Thiophenringen als Triplett. Die in 2- bzw. 3-Stellung

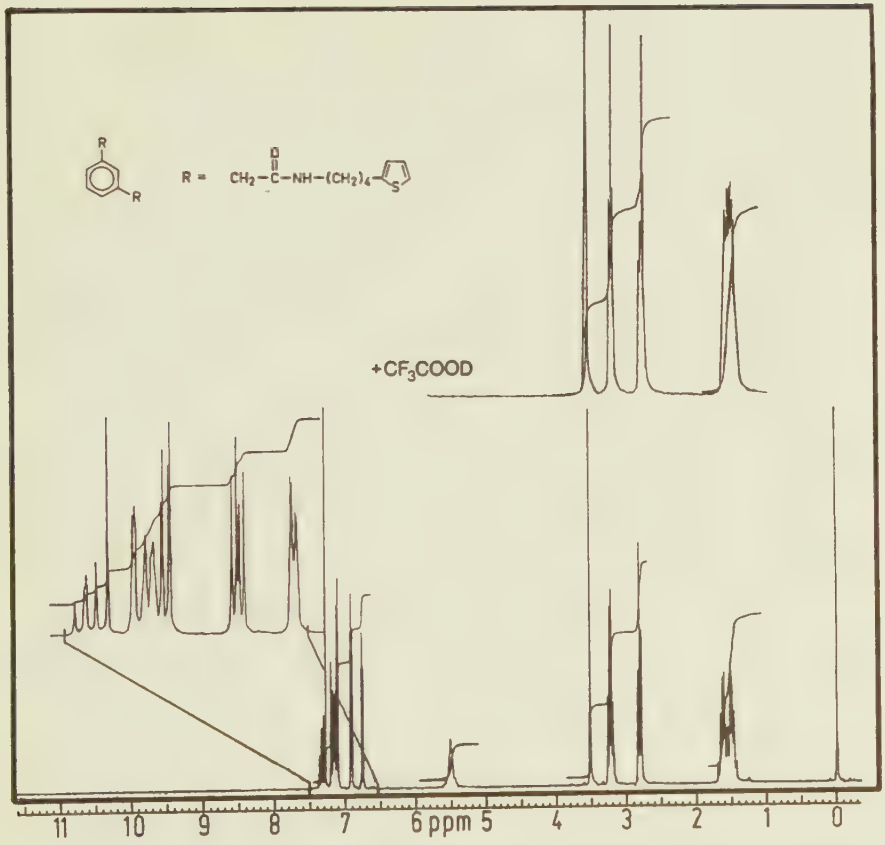
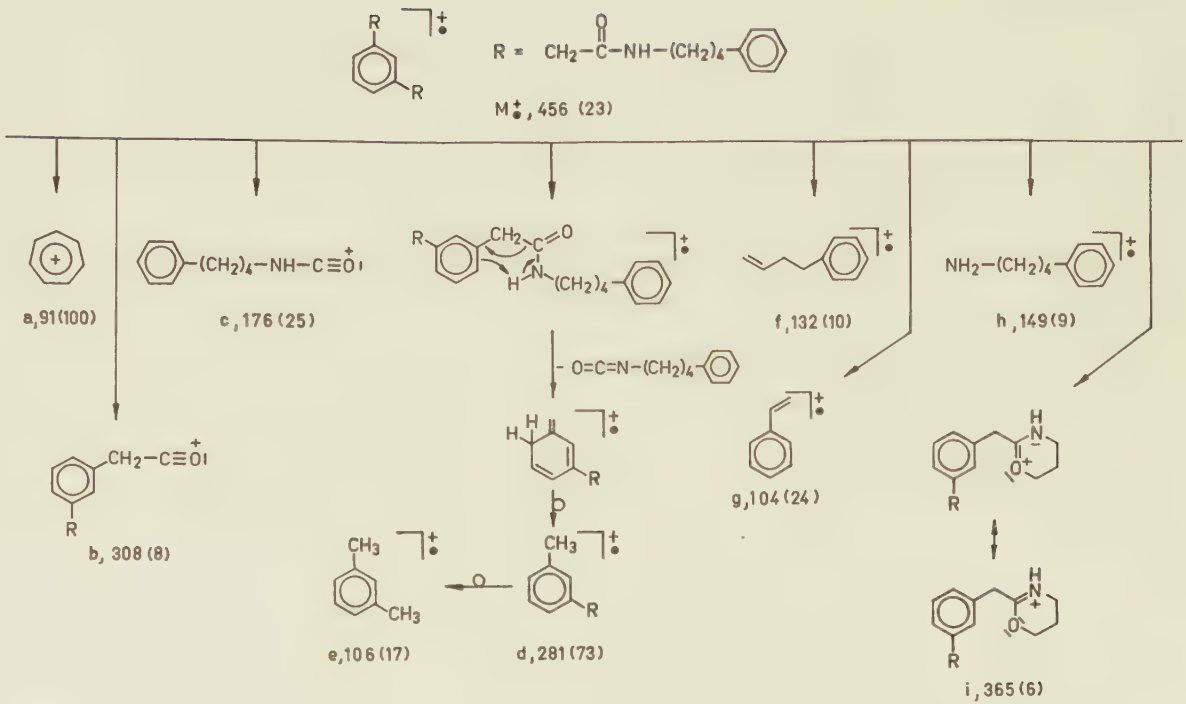


Abb. 2: ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum von **10b** in $CDCl_3$ mit einem Ausschnitt aus dem gespreizten Spektrum

befindlichen Methylenprotonen ergeben das Multiplett bei 1.56 ppm. Die Signale der Amidprotonen bei 5.50 ppm sind mit CF_3COOD austauschbar.

Der massenspektrometrische Abbau von **9a - d** und **10a - c** verläuft gleichartig und wird anhand der Verbindung **10a** in Schema 2 exemplarisch erläutert. Erwartungsgemäß bildet das Tropylium-Ion a (m/z = 91) den Basispeak. Die zwei möglichen Oniumspaltungen am Sauerstoff ergeben die Fragmente b (m/z = 308) und c (m/z = 176). Die Intensitätsverhältnisse machen deutlich, daß die Bildung von c bevorzugt wird. Durch McLafferty-Umlagerung[23] entstehen die Ionen d (m/z = 281) und f (m/z = 132). Das Bruchstück e (m/z = 106) wird durch eine weitere McLafferty-Reaktion aus d gebildet. Das Fragment g (m/z = 104) entsteht nach Alkyl-Spaltung und anschließender Elimination eines H-Radikals. Das Bruchstück h (m/z = 149) bildet sich durch Verlust einer Ketenverbindung. Die Abspaltung eines Benzylrestes und eine folgende Cyclisierung führen zum mesomeriestabilisierten Ion i (m/z = 365). In Tabelle 3 sind die Schlüsselfragmente der bis jetzt beschriebenen Amine wiedergegeben.



Schema 2: Wesentliche Fragmentierungsschritte von **10a**

Tab. 3: Schlüsselfragmente der Amide **9a - d** und **10a - c**; in Klammern die relativen Intensitäten in %.

Nr.	$M^{+\cdot}$	a	b	c	d	e	f	g	h	i
9a	645 (7)	91 (100)	497 (3)	176 (13)	470 (30)	295 (5)	132 (12)	104 (30)	149 (13)	554 (2)
9b	663 (14)	97 (100)	509 (5)	182 (12)	482 (7)	301 (4)	138 (43)	110 (30)	155 (12)	566 (2)
9c	825 (21)	151 (100)	617 (2)	236 (5)	590 (3)	355 (2)	192 (10)	164 (20)	209 (7)	674 (<2)
9d	915 (5)	181 (100)	677 (<2)	266 (14)	650 (29)	385 (4)	222 (24)	194 (22)	239 (23)	734 -
10a	456 (23)	91 (100)	308 (8)	176 (25)	281 (44)	106 (17)	132 (10)	104 (24)	149 (9)	365 (6)
10b	468 (38)	97 (100)	314 (7)	182 (11)	287 (9)	106 (15)	138 (36)	110 (17)	155 (9)	371 (4)
10c	516 (25)	121 (100)	338 (7)	206 (46)	311 (17)	106 (10)	162 (27)	134 (17)	179 (15)	395 (7)

2.2 Synthese aromatischer Carbonsäureamide

Um festzustellen, ob die antithrombotische Wirkung erhalten bleibt, wenn sich nur ein Kohlenstoffatom zwischen dem aromatischen Zentrum und dem Stickstoffatom befindet, wurden aromatische Amide hergestellt. Als Ausgangsverbindungen wurden 1,3,5-Benzoltricarbonsäuretrichlorid bzw. Isophthalsäuredichlorid und drei der bereits beschriebenen Amine verwendet. Außerdem wurde 2-(Phenylmercapto)-ethylamin eingesetzt, das aus der Phenylmercaptoessigsäure synthetisiert werden konnte[14, 16, 17].

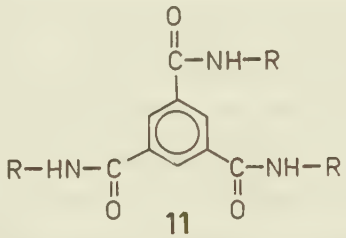
Die aromatischen Säureamide wurden durch eine Schotten-Baumann-Acylierung hergestellt. Bei diesem Verfahren arbeitet man in einer wäßrigen Aminsuspension mit Alkalihydroxiden zur Bindung der freigesetzten Säure[24]. Das von uns angewandte Verfahren ist auf die leicht abgewandelten Methoden von McEvain und Stevens[25] und Humber[26] zurückzuführen.

Die IR-Spektren dieser Verbindungen zeigen die typischen Amidbanden. Sie sind u.a. in Tabelle 4 aufgeführt.

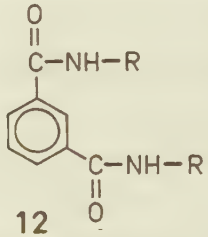
Die wichtigsten ^{1}H-NMR-Daten der aromatischen Amide sind in Tabelle 5 zu finden.

Das ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum von **11c** ist nachfolgend abgebildet (Abb. 3) und wird stellvertretend für die anderen aromatischen Amide erläutert. Die Amidprotonen erscheinen bei 9.01 ppm. Das Singulett bei 8.45 ppm ist den drei aromatischen Protonen der Stammverbindung zuzuordnen. Bei 7.43 ppm ist im gespreizten Spektrum eindeutig ein Dublett zu erkennen, das von den Protonen 2 und 6 des peripheren aromatischen Rings erzeugt wird (J = 8 Hz).

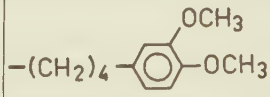
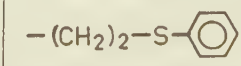
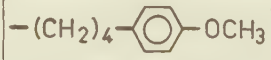
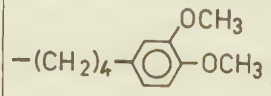
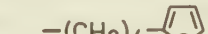
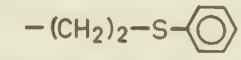
Tab. 4: Wichtige Daten der Säureamide **11a - c** und **12a - d**



11



12

Nr.	R	IR-Amidbande (cm^{-1})	Fp. (°C)	Mol-Masse (ms)
11a		1635	131.1	783
11b		1635	159.9	621
11c		1640	187.7	615
12a		1630	135.9	488
12b		1630	140.6	548
12c		1630	119.1	440
12d		1635	143.9	436

Tab. 5: ^{1}H-NMR-Daten in ppm der Amide **11a - c** und **12a - d**

Nr.	-NH- *)	-NH-C<u>H</u>$_2$	-CH$_2$-Ar	-C<u>H</u>$_2$-S	Aufnahme-bedingungen
11a	6.64	3.48	2.62	-	bei 270-MHz in $CHCl_3$
11b	7.42	3.38	2.84	-	bei 250-MHz in $CDCl_3$
11c	9.01	3.52	-	3.20	bei 250-MHz in [D$_6$]DMSO
12a	6.30	3.48	2.62	-	bei 250-MHz in $CDCl_3$
12b	6.35	3.48	2.62	-	bei 250-MHz in $CDCl_3$
12c	6.36	3.51	2.90	-	bei 250-MHz in $CDCl_3$
12d	6.64	3.68	-	3.21	bei 250-MHz in $CDCl_3$

*) austauschbar mit CF_3COOD

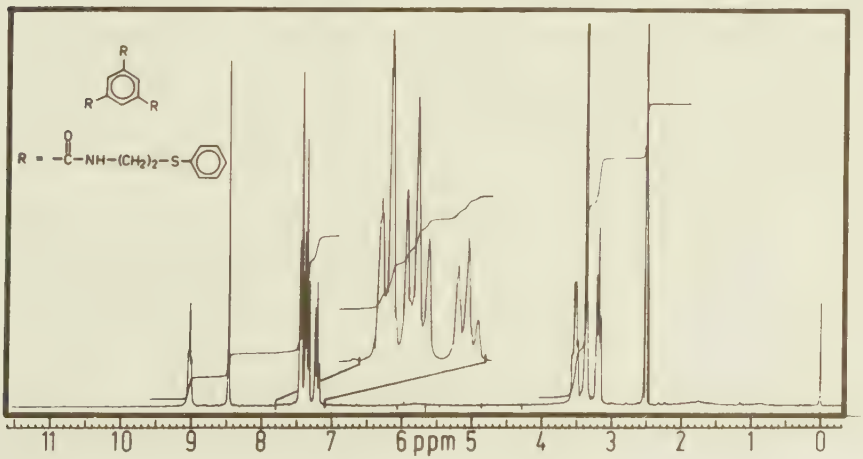


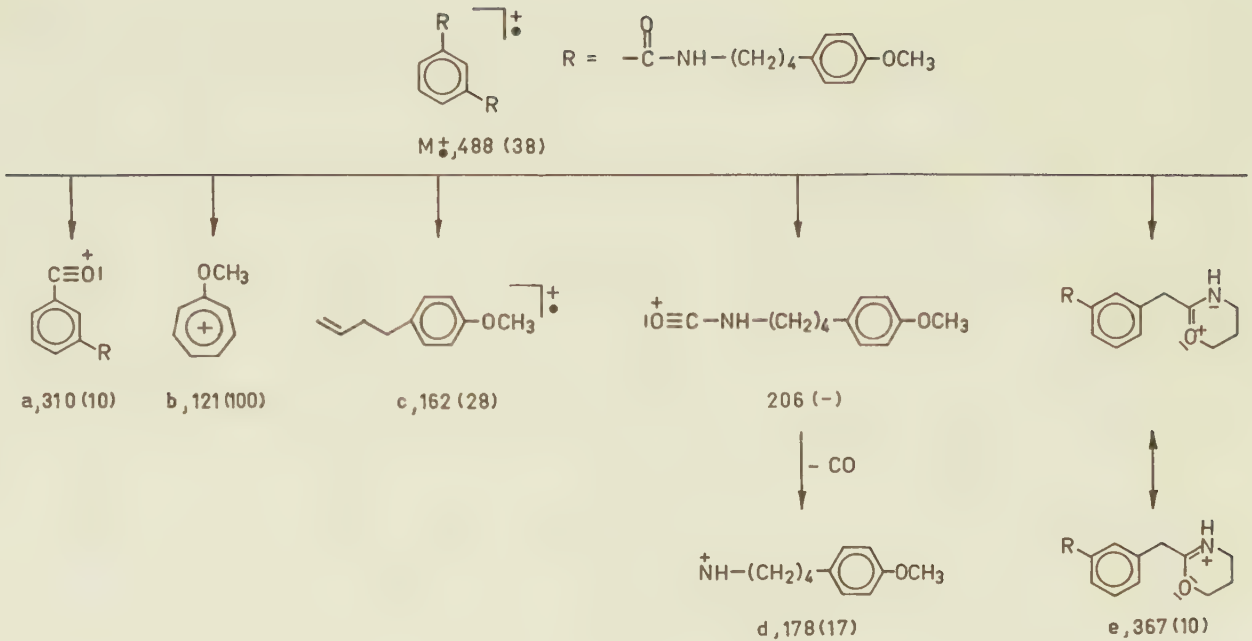
Abb. 3: ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum von **11c** in [D$_6$]DMSO, dazwischen Ausschnitt aus dem gespreizten Spektrum

Die Protonen 3 und 5 ergeben ein Doppeldublett (J = 8/8 Hz) und gehen bei 7.34 ppm in Resonanz. Ebenfalls als Doppeldublett treten die Protonen 4 im Spektrum bei 7.2 ppm (J = 7/7 Hz) auf. Die Metakopplung ist sehr klein und nicht mehr ablesbar.

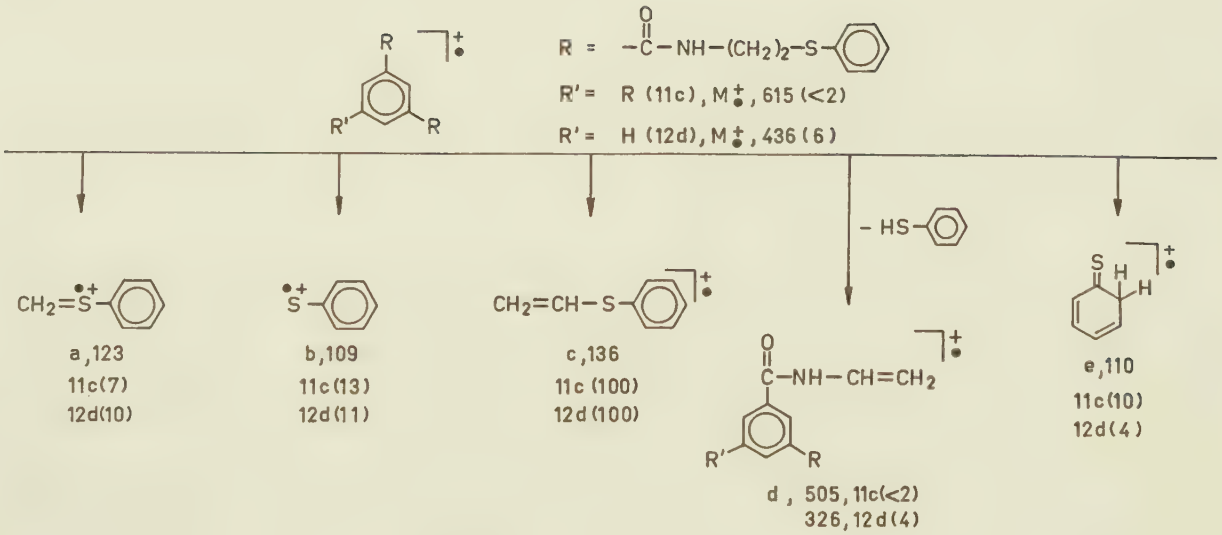
Das doppelte Triplett mit gleicher Kopplungskonstanten (3.52 ppm, J = 6/6 Hz) ist den Methylengruppen an den Amidstickstoffen und das Triplett bei 3.2 ppm den, den Schwefelatomen benachbarten, CH_2-Gruppen zuzuordnen.

Stellvertretend für die Substanzen **11a** und **11b** sowie **12a - c** werden nachfolgend die massenspektrometrischen Hauptabbauwege der Verbindung **12a** diskutiert (Schema 3). Durch Oniumspaltung entsteht das Fragment a (m/z = 310). Basispeak (m/z = 121) ist das resonanzstabilisierte Methoxytropylium-Ion b. Eine McLafferty-Umlagerung geht der Bildung des Ions c (m/z = 162) voraus. Das Bruchstück d bildete sich durch Oniumspaltung und weitere Abspaltung von CO[27]. Nach p-Methoxybenzylradikalabspaltung und anschließender Cyclisierung entsteht das mesomeriestabilisierte Fragment e (m/z = 367. Die auf gleiche Weise entstandenen Bruchstücke der anderen Amide sind in Tabelle 6 zusammengefaßt.

Die schwefelhaltigen Verbindungen **11c** und **12d** zeigen ein anderes Abbauverhalten, da die Abspaltung eines Elektrons von einem Schwefelatom weniger Energie erfordert als die Ionisierung am Sauerstoff[28]. Schema 4 zeigt die typischen Abbauwege dieser Verbindungen. Das Bruchstück a (m/z = 123) entsteht durch Oniumspaltung. Bei Thioethern wird bevorzugt eine C-S-Bindung gespalten, wobei die Ladung im schwefel-



Schema 3: Massenspektrometrischer Abbau von **12a**



Schema 4: Massenspektrometrischer Abbau von **11c** und **12d**

Tab. 6: Schlüsselfragmente der Amide **11a**, **11b** und **12a - c**; in Klammern die relativen Intensitäten in %.

Nr.	$M^{+\cdot}$	a	b	c	d	e
11a	783 (26)	575 (3)	151 (100)	192 (26)	208 (10)	632 (< 2)
11b	621 (100)	467 (29)	97 (62)	138 (65)	154 (62)	524 (9)
12a	488 (38)	310 (10)	121 (100)	162 (28)	178 (17)	367 (10)
12b	548 (41)	340 (10)	151 (100)	192 (32)	208 (11)	397 (5)
12c	440 (52)	286 (43)	97 (62)	138 (100)	154 (55)	343 (8)

haltigen Teil des Moleküls verbleibt (Fragment b, m/z = 109)[29]. Durch eine McLafferty-Umlagerung bildet sich das Fragment c (m/z = 136). Nach dem Verlust von Thiophenol kann sich das Ion d (m/z = 505 bzw. 344) ausbilden. Das Bruchstück e (m/z = 110) ist durch eine McLafferty-Umlagerung entstanden[30].

2.3 Synthese von Iminen aus aromatischen Aldehyden und primären Aminen

Die Synthese von Aminen ist auch über die entsprechenden Imine möglich. Es wurden drei Imine synthetisiert, weil deren analoge Amidverbindungen schwer zugänglich bzw. schwer reduzierbar waren.

2.3.1 Herstellung von N,N'-Bis-[3-(1-pyrrolyl)-propyl]-m-phenylen-dimethanimin (13)

Um das Imin **13** herzustellen, wurde zunächst 3-(Pyrrol-1-yl)-propionsäurenitril mit $LiAlH_4$ zum primären Amin reduziert, danach wurde es mit Isophthaldialdehyd umgesetzt. Die Kondensation mit Isophthaldialdehyd gelang in Toluol am Wasserabscheider mit p-Toluolsulfonsäure als Katalysator[31].

Das IR-Spektrum zeigt die für Azomethine charakteristische Bande bei 1645 cm^{-1} (C=N-Streckschwingung[32]).
Im ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum (Abb. 4) erscheinen die Methinprotonen bei 8.35 ppm, was für aromatische Imine typisch ist[33]. Bei 8.11 ppm tritt das Proton in 2-Stellung als Singulett in Resonanz. Die Protonen in 4- und 6-Stellung können dem "Dublett" (J = 6 Hz) bei 7.87 ppm zugeordnet werden. Das Proton in 5-Stellung erscheint bei 7.53 ppm durch Kopplung mit den Nachbarprotonen als Doppeldublett, das wegen gleicher Kopplungskonstanten die Form eines Tripletts hat. Die Protonen der Pyrrol-Ringe bilden ein AA'XX'-System und erscheinen als zwei "Tripletts" mit

einer scheinbaren Kopplungskonstanten von jeweils 2 Hz[34]. Die Protonen in 2- und 5-Position treten bei 6.73 ppm, die in 3- und 4-Stellung bei 6.20 ppm in Resonanz. Aufgrund von Vergleichsspektren der Ausgangsverbindungen sind die Methylenprotonen an den Pyrrolringen dem Triplett bei 4.06 ppm, die neben den Iminogruppen dem Triplett bei 3.63 ppm zuzuordnen. Das Quintett (2.23 ppm, J = 7/7 Hz) repräsentiert die mittleren Methylengruppen.

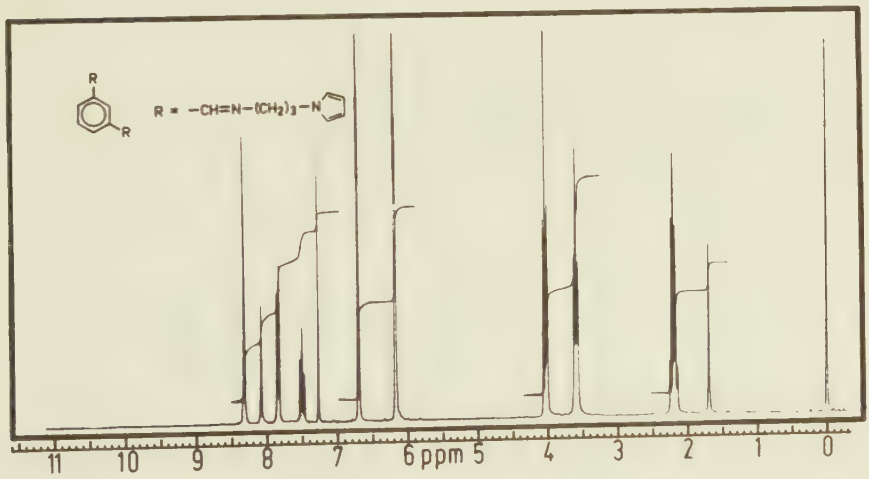
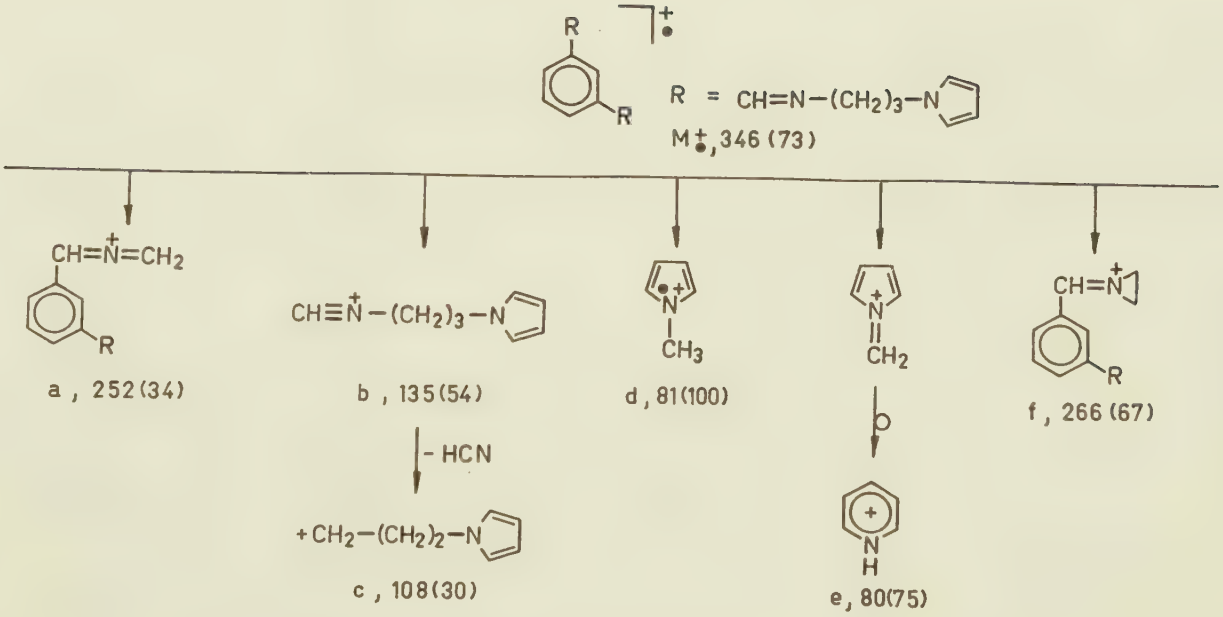


Abb. 4: ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum von **13** in $CDCl_3$

Im Schema 5 ist der massenspektrometrische Abbau von **13** erläutert, wobei folgende Abbauwege plausibel sind:



Schema 5: Wesentliche Fragmentierungsschritte von **13**

An Azomethinen sind zwei Oniumspaltungen möglich[35], die zu den Spaltprodukten a (m/z = 252) und b (m/z = 135) führen. Aus b bildet sich nach HCN-Verlust das Ion c (m/z = 108). Typisch für N-alkylierte Pyrrole mit einer unverzweigten Kette von mindestens drei C-Atomen ist das Auftreten des Fragments d mit der Masse 81. Dieses Bruchstück entsteht durch Spaltung der Alkylkette mit gleichzeitiger Wasserstoffverschiebung[36]. Daneben wird auch ähnlich einer Tropyliumspaltung das Fragment e (m/z = 80) gebildet. Durch Abspaltung eines Pyrrolyl-ethylradikals und nachfolgender Cyclisierung könnte das Ion f (m/z = 266) entstanden sein.

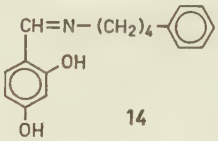
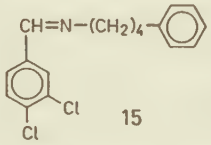
2.3.2 Darstellung 4-[N-(4-Phenylbutyl)-iminomethyl]-benzol-1,3-diol (14) und N-(4-Phenylbutyl)-3,4-dichlor-phenylmethanimin (15)

Um die Wirkung hydrophiler Substanzen zu testen, wurde das Imin **14** hergestellt, das am aromatischen Zentrum zwei Hydroxygruppen trägt. Als lipophile Gegenverbindung wurde das Imin **15** synthetisiert. Nach der obengenannten Synthesemethode wurden nur sehr geringe Ausbeuten erzielt. Deshalb wurden diese beiden Imine nach einem anderen Verfahren hergestellt[37]. So wurde 2,4-Dihydroxybenzaldehyd und 3,4-Dichlorbenzaldehyd in heißem Ethanol gelöst. Zu dieser Lösung wurde die wäßrige Suspension von Phenylbutylamin gegeben und 2 h bei 0° gerührt. Danach konnte das Ethanol-Wasser-Gemisch von dem entstandenen Produkt abgetrennt werden.

Der ölige Rückstand wurde durch Destillation bzw. Umkristallisation gereinigt.

Den Strukturbeweis lieferten IR-, ^{1}H-NMR- und massenspektrometrische Untersuchungen. In der nachfolgenden Tabelle 7 sind die wichtigsten Daten der Imine **14** und **15** zusammengestellt.

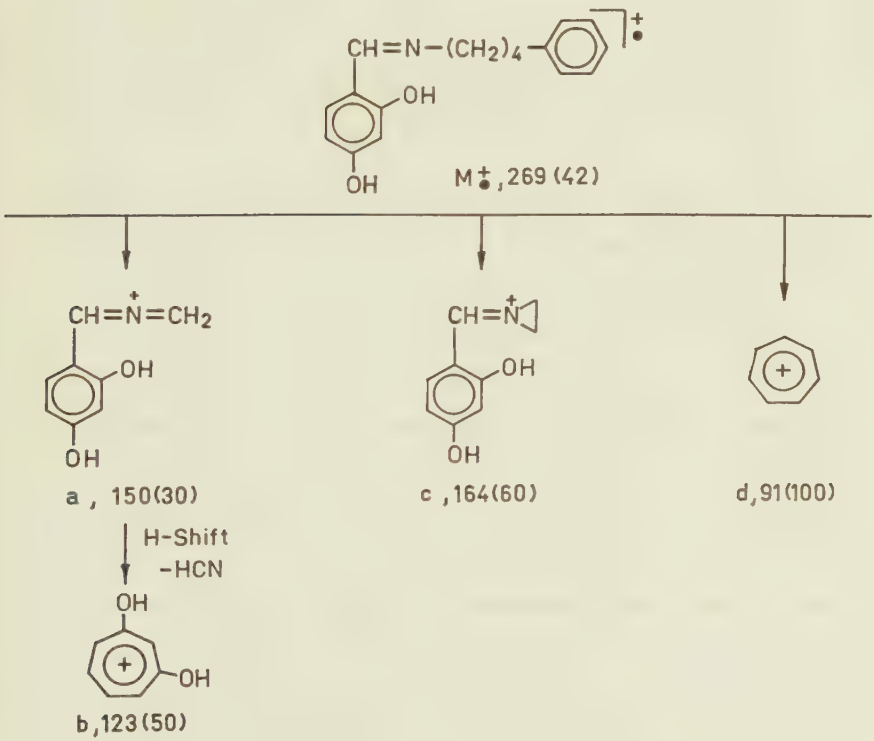
Tab. 7: Wesentliche Daten der Imine **14** und **15**

Verbindung-Nr.	IR-C=N-Streckschwingung	Mol-Masse (ms)	^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum in $CDCl_3$	
			-CH=N-	=N-CH_2-
 **14**	1640	269	7.74	3.44
 **15**	1645	305	8.17	3.65

Schema 6 zeigt die wichtigsten massenspektrometrischen Abbauwege von **14**. Oniumspaltung führt zu Ion a (m/z = 150). Nach H-Wanderung und HCN-Verlust resultiert hieraus das Dihydroxytropylium-Ion b (m/z = 123)[38]. Das Bruchstück c (m/z = 164) könnte nach Abspaltung eines Phenylethylradikals und nachfolgender Cyclisierung entstanden sein. Basispeak

ist das Tropylium-Ion d (m/z = 91).

Das Massenspektrum des Imins **15** zeigt die typische Dichlorisotopenverteilung beim Molpeak und bei den verschiedenen Fragmentpeaks. Die Bruchstückbildung ist wie bei **14**, und die gefundenen Werte sind in Tabelle 8 aufgeführt.



Schema 6: Massenspektrometrischer Abbau von **14**

Tab. 8: Schlüsselbruchstücke von **15**

Nr.	M^{+}	a	b	c	d
15	305 (20)	186 (27)	159 (58)	200 (55)	91 (42)

2.4 Synthese von aliphatischen Diamiden mit mehreren Hydroxylfunktionen im Molekül

Im Laufe dieser Arbeit sollte nun festgestellt werden, ob das aromatische Zentrum durch ein aliphatisches hydrophiles Zentrum ersetzt werden kann. Wir versprachen uns von dieser Maßnahme eine bessere Wasserlöslichkeit der Substanzen. Als Ausgangsverbindung wurden Tatronsäure, (+)-(R,R)-, (-)-(S,S)- und die meso-(R,S)-Weinsäure, Xylotrihydroxyglutarsäure und Zuckersäure verwendet. Die Xylotrihydroxyglutarsäure wurde nach einer Vorschrift von Fischer[39] durch Oxidation von Xylose mit Salpetersäure hergestellt. Die Säuren wurden in ihre Diethylester umgewandelt[40], aus denen durch Esteraminolyse[41] die Diamide erhalten wurden. Abbildung 5 zeigt das IR-Spektrum von **16**. Für eine gelungene Umsetzung spricht das Fehlen der Esterbande (CO-Streckschwingung), die bei allen der von mir synthetisierten Ester um 1740 cm^{-1} liegt. Die NH-Valenzschwingung fällt mit der OH-Streckschwingung zusammen. Man findet ein breites Signal bei 3340 cm^{-1}. Die Bande bei 1675 cm^{-1} ist typisch für sekun-

däre Säureamide (CO-Streckschwingung). Die Adsorptionsbande bei 1525 cm^{-1} ist der NH-Beuge- bzw. O=C-N-Streckschwingung sekundärer Amide zuzuordnen. Die CO-Streckschwingung für sekundäre Alkohole gibt das Signal bei 1120 cm^{-1}. In Tabelle 9 sind die Werte für die wichtige CO-Streckschwingung der Amide **16** bis **19** aufgeführt.

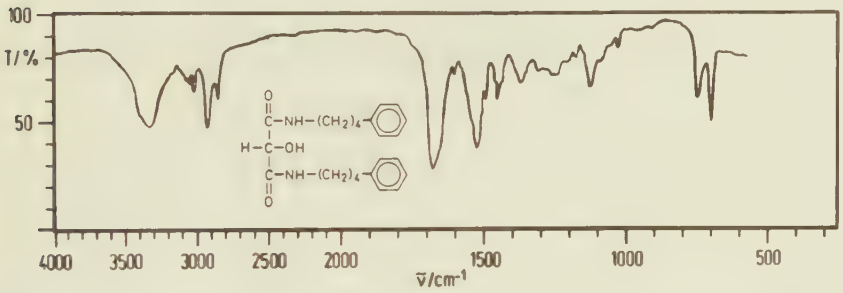
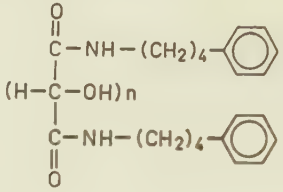
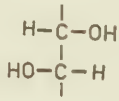
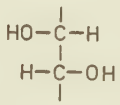
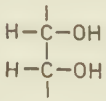
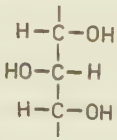
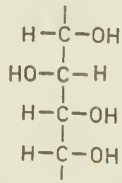


Abb. 5: IR-Spektrum von **16** in KBr

Das ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum von **19** zeigt Abbildung 6. Da das Molekül asymmetrisch gebaut ist, sind für die Amidprotonen zwei Signale zu beobachten (7.90 ppm und 7.69 ppm). Eine sichere Zuordnung erscheint nicht möglich. Alle vier Hydroxylprotonen sind als Dubletten erkennbar. Die Protonen der Hydroxylgruppen in 1- und 4-Stellung, die sich näher bei den Carbonylfunktionen befinden, treten wegen des Anisotropieeffektes bei 5.54 ppm (J = 6.3 Hz) bzw. 5.39 ppm (J = 5.2 ppm), die in 2- und 3-Stellung bei 4.76 ppm (J = 4.3 Hz) und 4.62 ppm (J = 6.8 Hz) in Resonanz.

Tab. 9: Wichtige Daten der Diamide **16 - 19**



Nr.	n	Sterische Anordnung der OH-Gruppen nach Fischer[42]	IR-Amidbande (cm^{-1})	Fp. (°C)
16	1	—	1675	41.1
17a	2	 (+)-(R,R)	1640	170.2
17b	2	 (-)-(S,S)	1640	170.1
17c	2	 meso-(R,S)	1640	154.2
18	3	 meso-(R,s,S)	1630	139.9
19	4	 (+)-(R,S,S,S)	1630	140.9

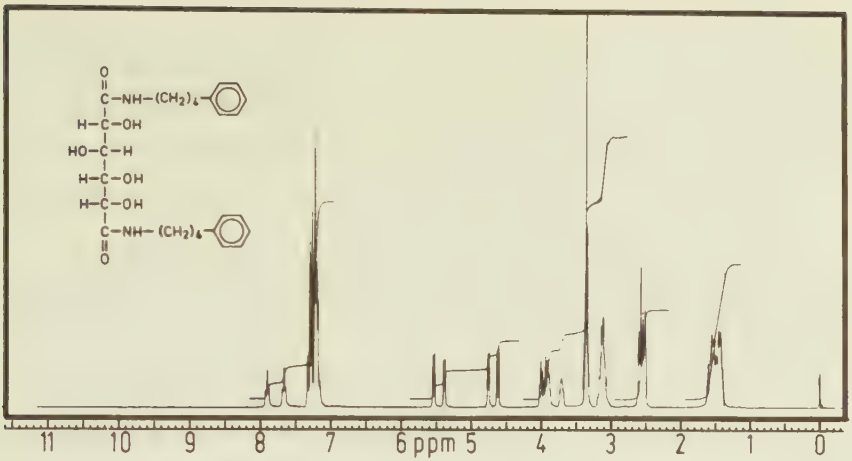


Abb. 6: ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum von **19** in [D_6]DMSO

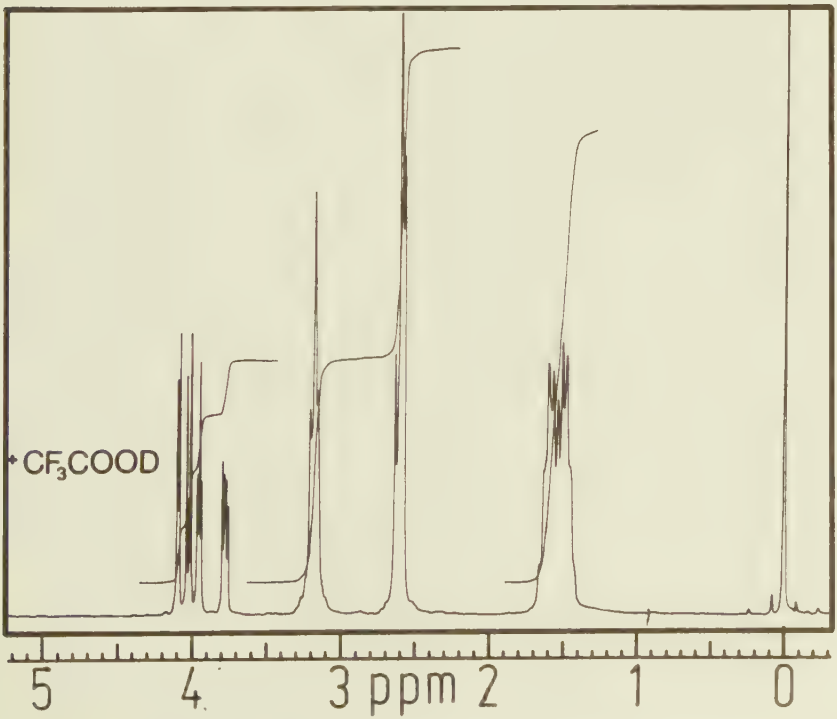


Abb. 7: Ausschnitt aus dem ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum von **19** nach CF_3COOD-Zugabe

Auffallend sind die scharfen Signale der Hydroxylprotonen im Spektrum, so daß die unterschiedlichen vicinalen Kopplungskonstanten gut ermittelt werden können. Dieses Phänomen tritt bei Alkoholen in $CDCl_3$-Lösung sehr selten auf, da normalerweise der Protonenaustausch bei diesen Verbindungen sehr schnell verläuft. Die vicinalen Kopplungskonstanten bei Alkoholen sind, wie die vicinale CH-CH-Kopplung, von der Konformation des Moleküls abhängig und zeigen bei freier Drehbarkeit Werte zwischen 4 bis 5 Hz[43]. Die hiervon abweichenden Kopplungskonstanten (s.o.) lassen den Schluß zu, daß die freie Drehbarkeit durch Wasserstoffbrückenbindungen behindert ist und zwar bei den einzelnen Hydroxylfunktionen in unterschiedlichem Ausmaß.
Nach Austausch der aciden Protonen mit CF_3COOD (Abb. 7) vereinfachen sich die Signale der Methinprotonen soweit, daß deren vicinale Kopplungskonstanten direkt abgelesen werden können. Bei 4.10 ppm (J = 4 Hz) und 4.03 ppm (J = 6 Hz) treten die Protonen in 1- bzw. 4-Position als Dubletten in Resonanz (Anisotropieeffekt). Die Protonen in 2- bzw. in 3-Stellung geben bei 3.96 ppm (Doppeldublett, das wegen zwei gleicher Kopplungskonstanten von 4 Hz als "Triplett" erscheint) und bei 3.78 ppm (Doppeldublett, J = 6/4 Hz) Signale. Die Werte von zwei vicinalen Kopplungskonstanten weichen von dem für freie Drehbarkeit zu erwartenden Wert von 7 Hz deutlich ab und unterstreichen die Behinderung der freien Drehbarkeit und die hieraus abzuleitende "Verdrillung" des Moleküls.

Die Protonen in H-1'-Position ergeben nach Austausch ein Triplett bei 3.18 ppm. Die Methylengruppen am Aromaten sind vom DMSO-Signal überlagert und erscheinen etwa bei 2.6 ppm.

Als Multiplett bei 1.54 ppm sind die Protonen in 2'- bzw. 3'-Stellung zu erkennen. Die Aromatenprotonen ergeben von 7.16 ppm bis 7.38 ppm ein Multiplett. Alkohol- und Amidsignale sind nach Austausch nicht mehr sichtbar.

In Tabelle 10 sind die wichtigsten ^{1}H-NMR-Daten der Substanzen **16** bis **19** aufgelistet.

Tab. 10: Wichtige ^{1}H-NMR-250-MHz-Daten von **16** bis **19** in [D_6]DMSO

Nr.	-NH- *)	H-C-OH **)	H-C-OH *)	-NH-CH_2-
16	7.92	4.31	5.82	3.11
17a	7.69	4.21	5.47	3.12
17b	7.69	4.21	5.47	3.12
17c	7.52	4.09	5.71	3.08
18	7.72	4.13 4.01	5.5	3.11
19	7.90 7.69	4.10 4.03 3.96 3.78	5,54 5.39 4.76 4.62	3.18

*) austauschbar

**) nach Zugabe von CF_3COOD

Wie erwartet sind die Enantiomere **17a** und **17b** im ^{1}H-NMR-Spektrum nicht zu unterscheiden. Vergleicht man aber diese Daten mit den ^{1}H-NMR-Daten der meso-Form, so sind geringfügige Unterschiede festzustellen. ^{1}H-NMR-Untersuchungen mit (±)-(2RS,3RS)-Weinsäure und meso-Weinsäure ergaben ebenfalls Resonanzfrequenzunterschiede[44]. Das ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum von **17a** in [D_6]DMSO (Abb. 8) aufgenommen zeigt keine Besonderheiten. Bei 5.47 ppm erscheinen die Hydroxylprotonen als Dublett, da sie mit den Protonen in 1- bzw. 2-Stellung koppeln (vicinale Kopplung). Diese Protonen treten bei 4.21 ppm als Dublett in Resonanz. Nach Zugabe von CF_3COOD ergibt sich ein Singulett.

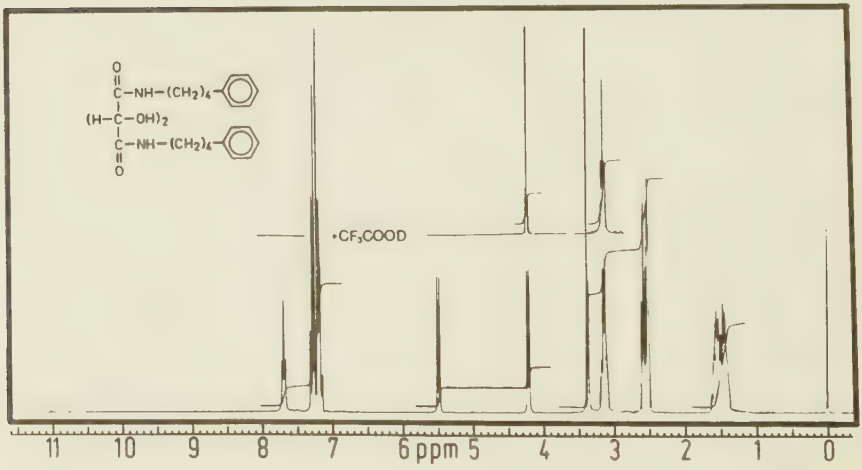


Abb. 8: ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum von 17a in [D_6]DMSO

Wird das Spektrum jedoch in $CDCl_3$ aufgenommen (Abb. 9), erkennt man im Bereich der Hydroxyl- und Methinprotonen komplizierte Aufspaltungsmuster (jeweils 6 Signale). Die beiden Protonen in 1- und 2-Stellung sind untereinander chemisch, jedoch nicht magnetisch äquivalent, ebenso die Protonen an den beiden Sauerstoffatomen. Man findet ein AA'XX'-Spinsystem, auf das die Aufspaltungsregeln 1. Ordnung daher nicht mehr anwendbar sind.

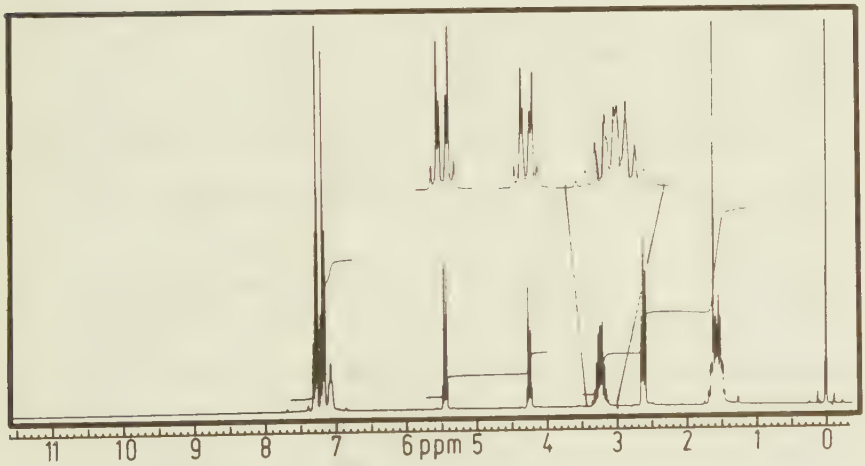
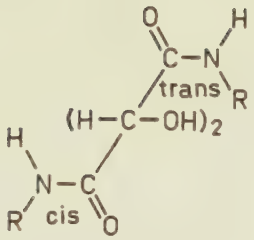


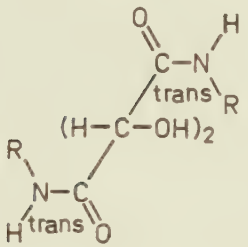
Abb. 9: ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektren von **17a** in $CDCl_3$
oben: Ausschnitt aus den gespreizten Spektrum

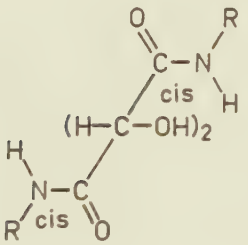
Das in $CDCl_3$ aufgenommene Spektrum zeigt auch deutlich, daß von den Amiden Rotationsisomere existieren[45]. So besteht etwa die Signalgruppe bei 3.3 ppm ($CO-NH-C\underline{H}_2-CH_2$) nicht aus vier Linien, wie es für ein Doppeltriplett mit zwei gleichen Kopplungskonstanten (J = 7/7 Hz) zu erwarten wäre, sondern es sind zwölf Signale zu erkennen. Dies resultiert daraus, daß bei Anwesenheit von zwei Amidfunktionen theoretisch vier (siehe Abb. 10) möglich sind, von denen jedoch zwei (Stellung von R zur Carbonylfunktion cis/trans bzw. trans/cis) identisch sind, so daß die Signalgruppe aus maximal 12 Signalen bestehen kann. Dieses in der Literatur m.W. noch nicht beschriebene Phänomen wurde übrigens auch von Kämpfe[46] an rotameren Nitrosaminen beobachtet. Die erstaunliche Fernwirkung des Effekts wird, wenn auch weniger deutlich, in der Signalgruppe bei 1.6 ppm sichtbar. Die chemische Verschiebung der benzylischen Methylengruppe (t, bei 2.6 ppm) wird jedoch durch die Rotationsisomerie nicht mehr beeinflußt. Für das meso-Weinsäurediamid **17c** und für **18** werden diese komplexen Verhältnisse auch im in $[D_6]$DMSO aufgenommenen Spektrum deutlich.

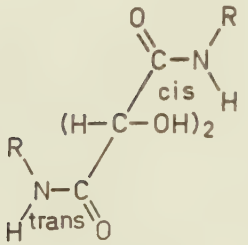
Nachfolgend wird der massenspektrometrische Abbauweg von **18** (Schema 7) aufgezeigt. Wie bei Polyolen üblich, ist der Molpeak schwach ausgebildet und hat nur eine Intensität von 6%. Durch Oniumspaltung entsteht Ion a (m/z = 176). Durch Abspaltung eines Ketenanalogons aus dem Molpeak entsteht das Fragment b (m/z = 149). Bruchstück c (m/z = 132) bildet sich nach einer McLafferty-Umlagerung.

Eine Alkylspaltung und anschließende Elimination eines H-Radikals ist für das Bruchstück d (m/z = 104) plausibel.









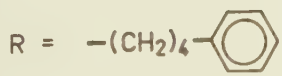
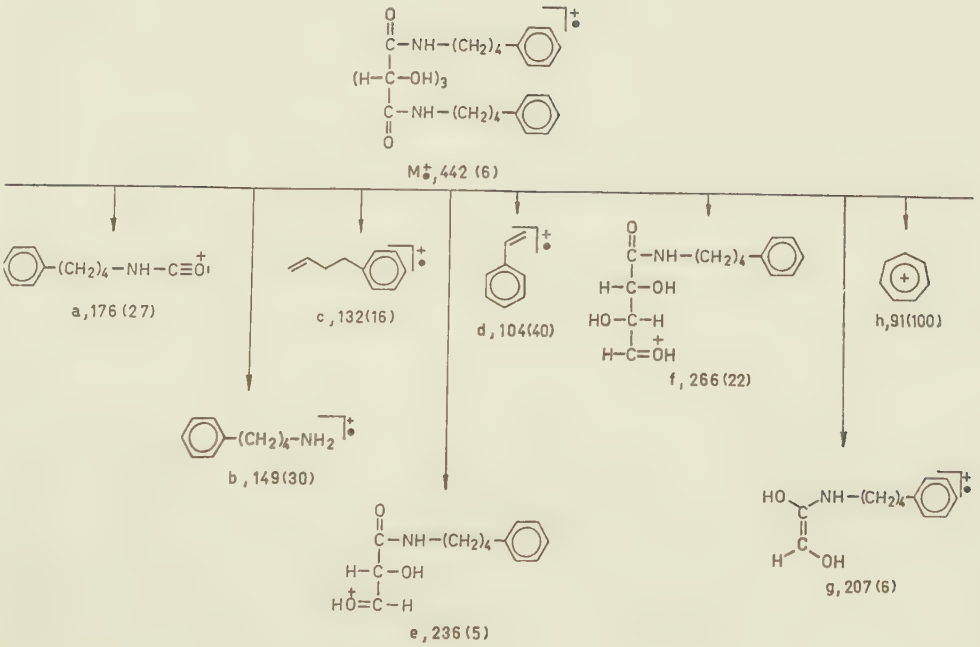


Abb. 10: Rotationsisomere von **17**



Schema 7: Massenspektrometrischer Abbau von **18**

Die Ionen e (m/z = 236) und f (m/z = 266) entstehen durch Oniumspaltungen an den Alkoholfunktionen. Eine McLafferty-Reaktion geht der Bildung des Fragments g (m/z = 207) voraus. Basispeak ist das Tropylium-Ion (m/z = 91). Die Wasserabspaltung bei sekundären Alkoholen ist gering, da die primären Abbauprodukte (e,f) stabiler sind[47].
In Tabelle 11 sind die zum Strukturbeweis wichtigen Fragmente von **16** bis **19** zusammengefaßt.

Tab. 11: Schlüsselbruchstücke der Verbindungen **16** bis **19**; in Klammern die relativen Intensitäten in %.

Nr.	M^+	a	b	c	d	e	f	g	h
16	382 (2)	176 (15)	149 (31)	132 (10)	104 (85)	-	-	207 (8)	91 (100)
17a	412 (14)	176 (19)	149 (4)	132 (9)	104 (9)	236 (35)	-	207 (3)	91 (100)
17b	412 (5)	176 (27)	149 (5)	132 (12)	104 (8)	236 (7)	-	207 (3)	91 (100)
17c	412 (3)	176 (31)	149 (5)	132 (8)	104 (10)	236 (33)	-	207 (5)	91 (100)
18	442 (6)	176 (27)	149 (30)	132 (16)	104 (40)	236 (5)	266 (22)	207 (6)	91 (100)
19	472 (2)	176 (28)	149 (24)	132 (18)	104 (32)	236 (<2)	266 (3)	207 (4)	91 (100)

2.5 Herstellung weiterer Weinsäurediamide

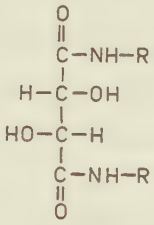
Nachdem die Diamide mit einem aliphatischen hydrophilen Zentrum **16** bis **19** zu den entsprechenden Aminen reduziert waren, wurde ihre antithrombotische Potenz untersucht. Sie zeigten fast alle eine hervorragende Wirkung. Da der Abkömmling der +(2R,3R)-Weinsäure am besten wirkte und gut zugänglich ist, erschien es angebracht, eine Reihe weiterer Weinsäurediamide mit verschiedenen Resten zu synthetisieren. Durch Screening sollten dann die wirkungsstärksten Substanzen ermittelt werden. Die Diamide wurden wieder durch Esteraminolyse hergestellt. Zwei der dazu benötigten Amine mußten neu synthetisiert werden: 5-Phenylpentylamin aus 5-Phenylvaleriansäure und 4-(1-Naphthyl)-butylamin durch eine Kettenverlängerung[48] aus 2-(1-Naphthyl)-ethanol.

Die gelungene Umsetzung wurde u.a. durch die IR-Spektren bestätigt. Die Lagen der Amid-Banden der einzelnen Verbindungen sind neben anderen wichtigen Daten in Tabelle 12 zu finden.

Das ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum von **20j** ist besonders interessant und wird deshalb abgebildet (Abb. 11) und nachfolgend erläutert. Im Bereich der Naphthylprotonen liegt auch das Signal der Protonen an den beiden Stickstoffatomen. Deshalb wurde zur besseren Zuordnung der Tieffeldprotonen das Spektrum erst nach CF_3COOD-Zugabe gespreizt. Die Lage der einzelnen Wasserstoffatome am aromatischen System konnte durch Vergleich mit den in der Literatur angegebenen Daten ermittelt werden[49].

Tab. 12: Wichtige Daten der Diamide **20a - m**

*) literaturbekannt



20	R	IR-Amidbande (cm^{-1})	Fp. (°C)	Mol.-Masse (ms)
a*	$-CH_2-C_6H_5$	1625	203.9	328
b	$-(CH_2)_2-C_6H_5$	1650	208.1	356
c	$-(CH_2)_2-C_6H_4-Cl$	1650	195.1	424
d	$-(CH_2)_3-C_6H_5$	1630	152.7	384
e	$-(CH_2)_5-C_6H_5$	1630	139.4	440
f	$-(CH_2)_4-C_6H_4-OCH_3$	1650	188.5	472
g	$-(CH_2)_4-C_6H_3(OCH_3)_2$	1650	110.4	532
h	$-(CH_2)_2-S-C_6H_5$	1630	189.2	420
i	$-(CH_2)_4-C_4H_3S$	1640	174.3	424
j	$-(CH_2)_4-C_{10}H_7$	1650	110.6	512
k*	$-(CH_2)_3-CH_3$	1650	198.1	260
l	$-(CH_2)_5-CH_3$	1650	187.2	316
m	$-(CH_2)_7-CH_3$	1650	181.8	372

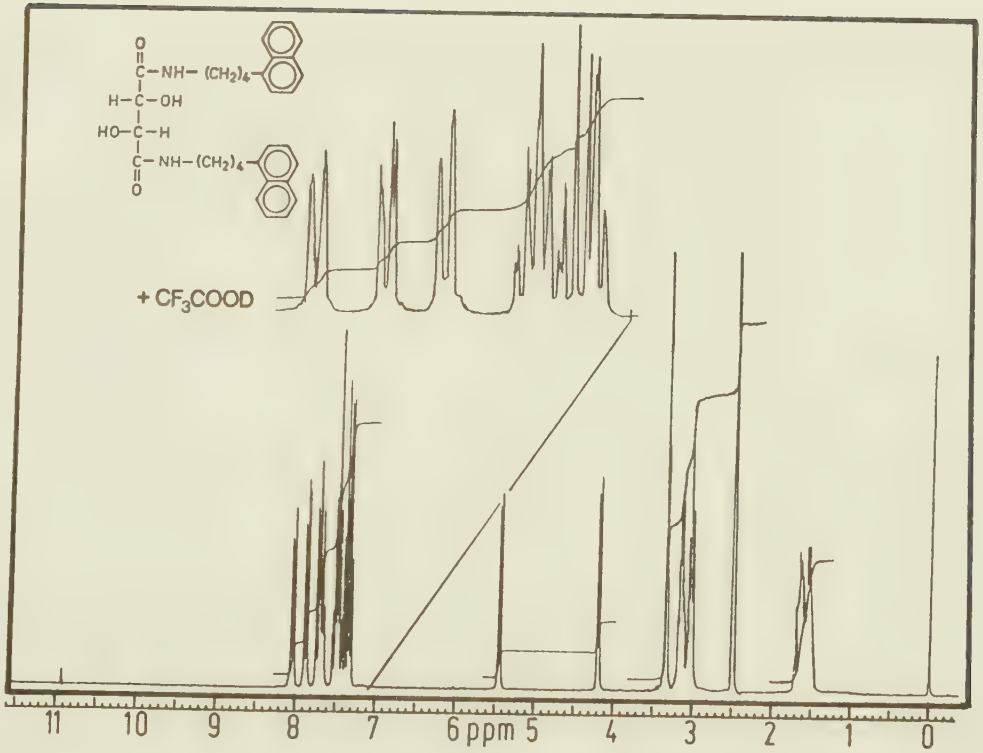


Abb. 11: ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum von **20j**

oben: gespreizter Aromatenbereich nach CF_3COOD-Zugabe

Bei 8.06 ppm erscheinen als angespaltenes Dublett die Protonen in 8-Stellung ($J_{8/7}$ = 8 Hz, $J_{8/6}$ = 1.4 Hz). Das Dublett bei 7.91 ppm kann den Protonen in 5-Stellung zugeordnet werden ($J_{5/6}$ = 7 Hz, $J_{5/7}$ = 2 Hz). Ebenfalls als Dublett treten die Protonen in 4-Position bei 7.76 ppm in Resonanz ($J_{4/3}$ = 8 Hz). Die Protonen in 6- und 7-Stellung unterscheiden sich nur sehr geringfügig in ihrer chemischen Verschiebung, und die einzelnen Signale überlagern sich zu einem Multiplett von 7.57 bis 7.46 ppm. Die Protonen in 3-Position erscheinen bei 7.43 ppm (dd, J = 8/8 Hz). Bei 7.35 ppm treten die Protonen in 2-Stellung in Resonanz (dd, $J_{2/3}$ = 7 Hz, $J_{2/4}$ = 1 Hz).

Die beiden Hydroxylprotonen findet man bei 5.47 ppm (^3J = 7 Hz) als Dublett, da sie mit den Protonen am C-1 bzw. C-2 koppeln (δ = 4.21 ppm, ^3J = 7 Hz). Die Protonen der Methylengruppen am Stickstoff treten als Doppeldublett bei 3.16 ppm in Resonanz, die Methylengruppen am Naphthylrest als Triplett bei 3.05 ppm, und die Protonen der mittleren Methylengruppen ergeben bei 1.60 ppm ein Multiplett.

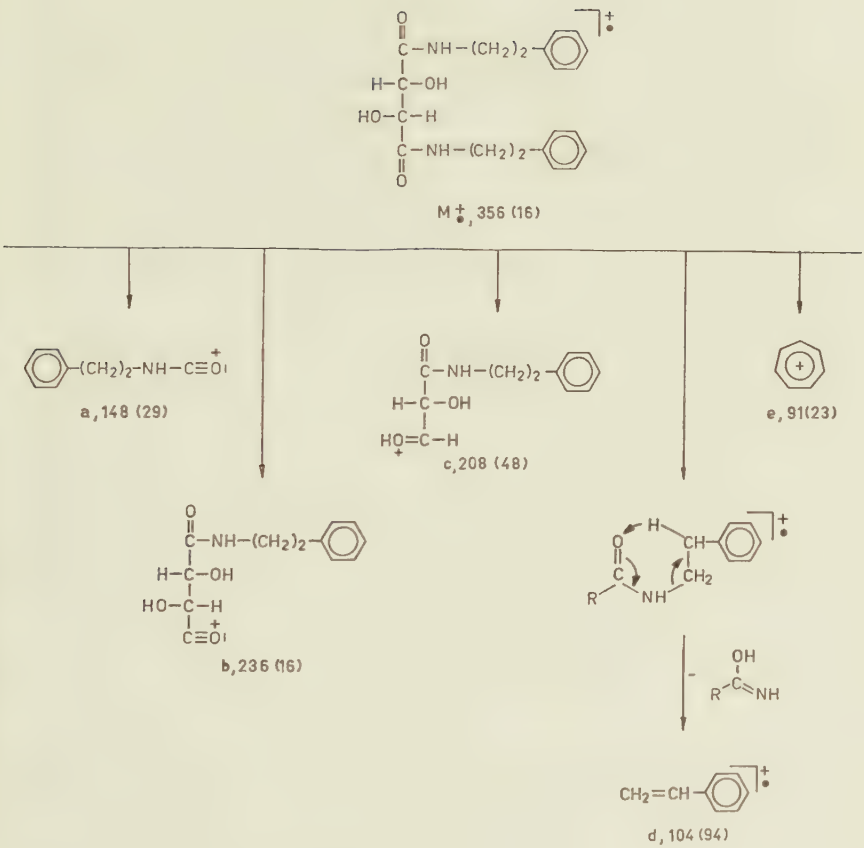
Die wichtigen ^{1}H-NMR-Daten der übrigen Amide sind in Tabelle 13 zu finden.

Zum besseren Verständnis der Tabelle 14 wird der massenspektrometrische Abbau von **20b** schematisch dargestellt und erläutert (Schema 8). Durch Oniumspaltungen entstehen die Fragmente a, b und c. Das Ion d bildet sich nach einer McLafferty-Umlagerung, und Bruchstück e ist durch Tropyliumspaltung entstanden.

Tab. 13: ^{1}H-NMR-250-MHz-Daten der Diamide **20a - m** in [D_6]DMSO

*) austauschbar mit CF_3COOD

20	-N<u>H</u>- *)	-NH-C<u>H</u>$_2$-	-C<u>H</u>$_2$-Ar -C<u>H</u>$_2$-S- -C<u>H</u>$_2$-CH$_3$
a	8.31	4.35	-
b	7.76	3.34	2.74
c	7.78	3.34	2.74
d	7.75	3.14	2.57
e	7.64	3.07	2.54
f	7.66	3.10	2.52
g	7.70	3.15	2.50
h	8.05	3.36	3.03
i	7.72	3.11	2.80
j	7.71	3.16	3.05
k	7.62	3.11	1.39
l	7.62	3.11	1.25
m	7.60	3.10	1.25



Schema 8: Massenspektrometrischer Abbau von **20b**

Tab. 14: Schlüsselbruchstücke von **20a - m**

20	$M^{+\cdot}$	a	b	c	d	e
a	328 (85)	134 (5)	222 (5)	194 (29)	-	91 (100)
b	356 (16)	148 (29)	236 (16)	208 (48)	104 (94)	91 (23)
c	424 (15)	182 (18)	270 (11)	242 (38)	138 (98)	125 (20)
d	384 (28)	162 (30)	250 (2)	222 (100)	118 (18)	91 (53)
e	440 (25)	190 (23)	278 (<2)	250 (70)	146 (10)	91 (100)
f	472 (75)	206 (32)	294 (<2)	266 (88)	162 (15)	121 (100)
g	532 (39)	236 (16)	324 (5)	296 (22)	192 (9)	151 (100)
h	420 (7)	180 (<2)	268 (<2)	240 (8)	136 (100)	109 (16)
i	424 (96)	182 (48)	220 (4)	242 (89)	137 (16)	97 (100)
j	512 (20)	226 (11)	313 (26)	286 (16)	182 (11)	141 (100)
k	260 (<2)	100 (38)	188 (5)	160 (100)	56 (2)	-
l	316 (2)	128 (19)	216 (-)	188 (100)	84 (<2)	-
m	372 (4)	156 (9)	244 (2)	216 (100)	112 (<2)	-

2.6 Reduktion der Benzol-1,3,5-triessigsäureamide und der Benzol-1,3-diessigsäureamide

Die Reduktion der Verbindungen **9a - c** und **10a - c** wurde in trockenem Ether mit $LiAlH_4$ als Reduktionsmittel durchgeführt. Die Reaktionszeiten lagen zwischen 5 h und mehreren Tagen. Die vollständige Umsetzung wurde zunächst dünnschichtchromatographisch nachgewiesen. Die Amine haben, bedingt durch den sauren Charakter des Kieselgels, das die basischen Substanzen als Salze bindet, einen wesentlich kleineren Rf-Wert als die Amide (Fließmittel: Chloroform/ Ethanol 7 + 3). Die Amine fielen als Öle an und wurden deshalb in ihre Hydrochloride überführt. Die Kristallisation war meist schwierig, da die Salze dieser Verbindungen sehr hygroskopisch sind. Diese zeigen auch keinen scharfen Schmelzpunkt, sondern zerschmelzen unter Zersetzung. Die Ausbeuten waren mit 10% bis 45% relativ gering. Bei Verbindung **9d** wurden ohne Erfolg verschiedene Reduktions- und Lösungsmittel eingesetzt. Die Spektren deuteten auf verschiedene Zersetzungsprodukte hin.

Die IR-Spektren der Verbindungen **21a - c** und **22a - c** zeigen durch das Fehlen der Amidbanden die gelungene Reduktion. Die breite Bande um 3400 cm^{-1} ergibt sich aus der NH-Valenzschwingung sekundärer Amine bzw. ihrer Salze. Die wenig intensive breite Bande um 1600 cm^{-1} kann der NH-Deformationsschwingung sowie den C=C-Valenzschwingungen der Aromaten zugeordnet werden (Abb. 12). Bei den ^{1}H-NMR-Spektren der Amine fehlen im Vergleich zu den Spektren der Amine die Signale für die NH-aciden Protonen.

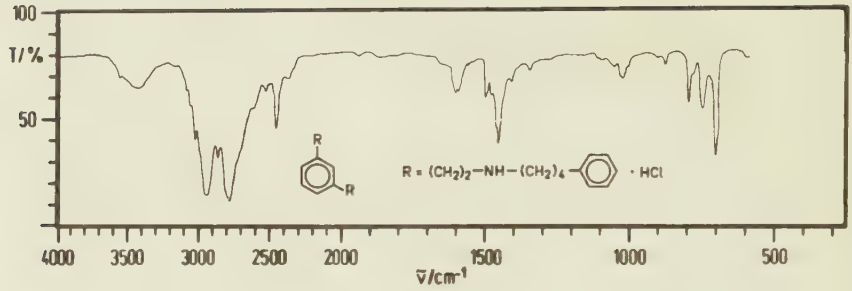


Abb. 12: IR-Spektrum von **22a** in KBr

Die wichtigen ^{1}H-NMR-Werte der Substanzen **21a - c** und **22a - c** finden sich in Tabelle 15.
Exemplarisch für die Amine vom Typ **21** ist das ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum der Verbindung **21c** abgebildet (Abb. 13).

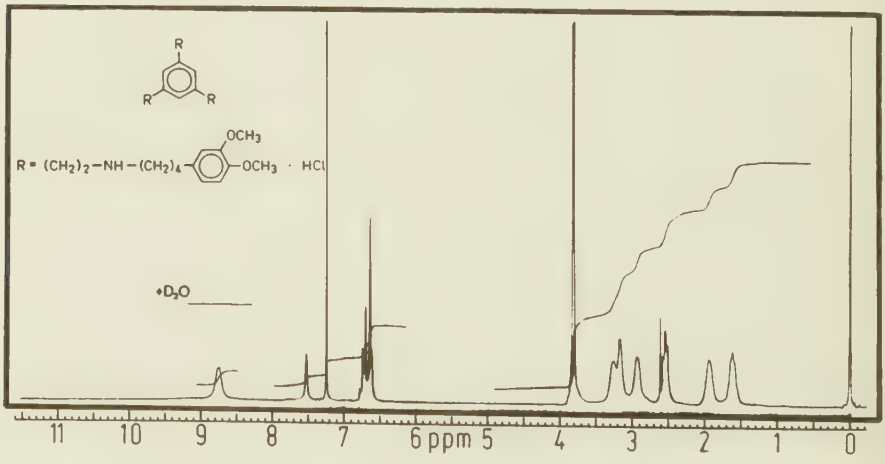
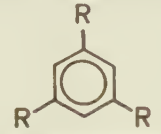
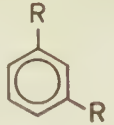


Abb. 13: ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum von **21c** in $CDCl_3$

Tab. 15: Wichtige ^{1}H-NMR-250-MHz-Daten von **21a - c** und **22a - c** *) austauschbar



21 $R = (CH_2)_2-NH-R^1 \cdot HCl$

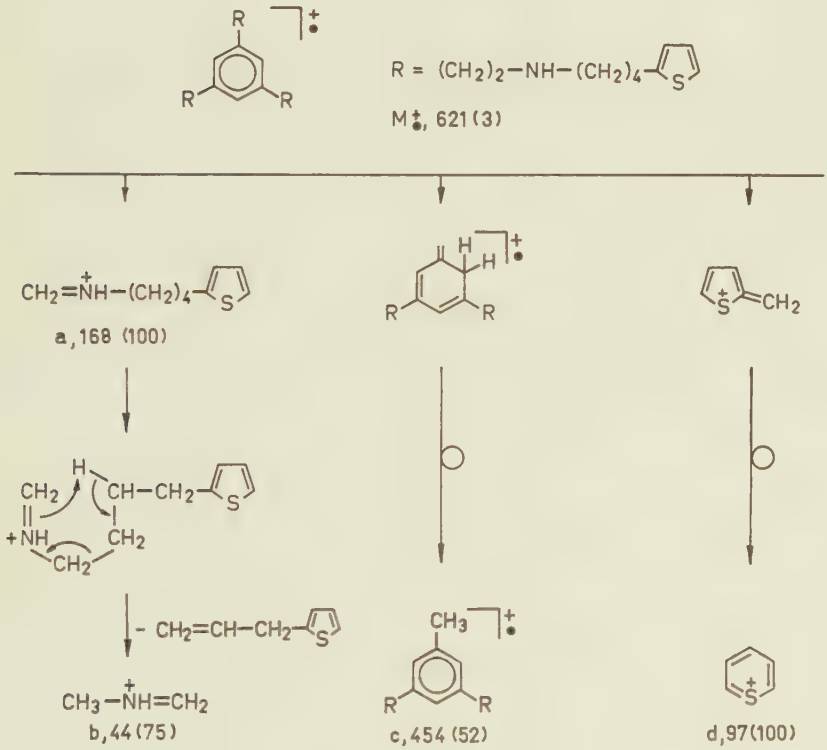


22

Nr.	R^1	$-\underline{CH}_2-CH_2-\overset{+}{N}H_2-$	$-\underline{CH}_2-\overset{+}{N}H_2-$	$-\overset{+}{N}H_2-\underline{CH}_2$	$-\overset{+}{N}\underline{H}_2-$ *)	Aufnahmebedingung
21a	$-(CH_2)_4-C_6H_5$	2.93	3.11	2.93	9.11	250-MHz in $[D_6]$DMSO
21b	$-(CH_2)_4-$(2-Thienyl)	2.93	3.25	3.16	8.75	250-MHz in $CDCl_3$
21c	$-(CH_2)_4-C_6H_3(OCH_3)_2$	2.94	3.27	3.18	8.79	250-MHz in $CDCl_3$
22a	$-(CH_2)_4-C_6H_5$	2.96	3.12	2.96	9.10	250-MHz in $[D_6]$DMSO
22b	$-(CH_2)_4-$(2-Thienyl)	2.95	3.08	2.95	9.14	250-MHz in $[D_6]$DMSO
22c	$-(CH_2)_4-C_6H_4-OCH_3$	2.93	3.08	2.93	9.0	250-MHz in $[D_6]$DMSO

Die Ammoniumprotonen erscheinen bei tiefstem Feld (8.79 ppm). Nach Zugabe von D_2O verschwindet dieses breite Signal. Bei 7.54 ppm treten die drei aromatischen Protonen der Stammverbindung in Resonanz. Da diese Protonen chemisch und magnetisch äquivalent sind, erscheinen sie als Singulett. Die chemischen Verschiebungen der Protonen an den drei peripheren Aromaten konnten mit Hilfe von Tabellen errechnet werden[50]. Die Protonen in 5-Stellung ergeben, da sie mit den Protonen in 6-Stellung koppeln, ein Dublett bei 6.74 ppm (J = 8.5 Hz). Die Protonen in 2- und 6-Position haben fast die gleiche chemische Verschiebung, und ihre Signale überlagern einander bei 6.65 ppm. Die Wasserstoffatome der Methoxygruppen erscheinen als Singulett bei 3.82 ppm. Die Aufspaltungsmuster der anderen Signale sind, wie oft bei Salzen, nicht gut erkennbar. Die Methylenprotonen zwischen dem Benzylrest und den Ammoniumgruppen treten bei 3.27 ppm in Resonanz, die anderen Methylenprotonen an den Ammoniumgruppen bei 3.18 ppm. Bei 2.92 ppm erscheinen die Methylenprotonen am Zentralaromaten und die an den peripheren Aromaten bei 2.55 ppm. Die sechs mittleren Methylengruppen der Seitenketten geben bei 1.94 ppm bzw. 1.61 ppm Signale. Von **21b** wird nachfolgend der massenspektrometrische Hauptabbauweg erläutert (Schema 9). Die massenspektrometrischen Daten der übrigen Amine sind in Tabelle 16 zu finden. Der Molpeak von **21b** hat, wie meist bei Aminen[51], nur eine geringe Intensität, da die nach der Ionisierung des Stickstoffs ablaufende Oniumspaltung nur wenig Energie benötigt.

So entsteht als Basispeak das Fragment a. Aus diesem geht das Ion b durch eine McLafferty-Umlagerung hervor[52]. Bruchstück c entsteht ebenfalls durch eine McLafferty-Umlagerung. Analog einer Tropyliumspaltung geht das Ion d hervor[53].



Schema 9 : Massenspektrometrischer Abbau von **21b**

Tab. 16: Schlüsselfragmente von **21a - c** und **22a - c**

Nr.	M^+	a	b	c	d
21a	602 (<2)	162 (83)	44 (47)	442 (70)	91 (100)
21b	621 (3)	168 (100)	44 (75)	454 (52)	97 (100)
21c	783 (<2)	222 (75)	44 (32)	562 (30)	151 (100)
22a	428 (<2)	162 (89)	44 (40)	267 (100)	91 (65)
22b	440 (<2)	168 (100)	273 (24)	44 (62)	97 (54)
22c	488 (<2)	192 (65)	297 (92)	44 (58)	121 (100)

2.7 Reduktion der Amide **11a - c** und **12a - d**

Die aromatischen Säureamide ließen sich mit $LiAlH_4$ nur schlecht reduzieren, deshalb wurden sie nach einer Vorschrift von Kühne[54] mit $POCl_3$ und $NaBH_4$ umgesetzt. Die entstandenen Amine waren von öliger Konsistenz und mußten der besseren Kristallisierbarkeit wegen als Hydrochloride gefällt werden. Die IR-Spektren dieser Substanzen zeigen die gleichen Merkmale wie die Spektren der vorher beschriebenen Amine. Die gelungene Umsetzung wurde auch durch das Fehlen der Amidbande um 1640 cm^{-1} untermauert. In Tabelle 17 sind die wichtigsten ^{1}H-NMR-Daten dieser Amine aufgeführt. Das ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum von **24a** zeigt Abbildung 14. Die Ammoniumprotonen bei 9.45 ppm sind austauschbar. Die Protonen des Stammaromaten bilden strenggenommen ein A_2BC-Spinsystem[55]; dieses kann aber näherungsweise wie ein System 1. Ordnung interpretiert werden. Das Proton in 2-Stellung erscheint bei 7.72 ppm als Singulett. Als "Dublett" treten die Protonen in 6- und 4-Stellung bei 7.62 ppm in Resonanz (J = 7 Hz). Das triplettähnliche Signal bei 7.49 ppm ist dem Proton in 5-Position zuzuordnen. Es koppelt mit den beiden o-ständigen Protonen. Metakopplungen sind nicht erkennbar. Die p-substituierten Aromaten bilden ein AA'BB'-System und ergeben zwei "Dubletts" bei 7.11 ppm und 6.84 ppm. Das Signal bei höherem Feld ist den Protonen zuzuordnen, die in o-Stellung zu den Methoxygruppen stehen, da diese einen abschirmenden Einfluß haben. Die neue Methylengruppe

zwischen dem Stammaromaten und den Ammoniumgruppen ist der entscheidende Indikator für die gelungene Synthese. Sie erscheint jedoch nicht wie erwartet als Triplett, sondern bei 4.10 ppm als breites Singulett. Dies ist auf den raschen Austausch der Ammoniumprotonen zurückzuführen. Der gleiche Effekt ist auch bei den anderen Methylengruppen neben den Stickstoffatomen zu beobachten. Man findet ein breites Signal bei 2.88 ppm. Die Protonen der Methoxygruppen ergeben ein Singulett bei 3.71 ppm. Das Signal der Methylengruppen an den p-substituierten Aromaten wird vom [D_6]DMSO-Signal überlagert (2.51 ppm). Die mittleren Methylengruppen der aliphatischen Seitenketten bilden von 1.75 bis 1.55 ppm ein Multiplett.

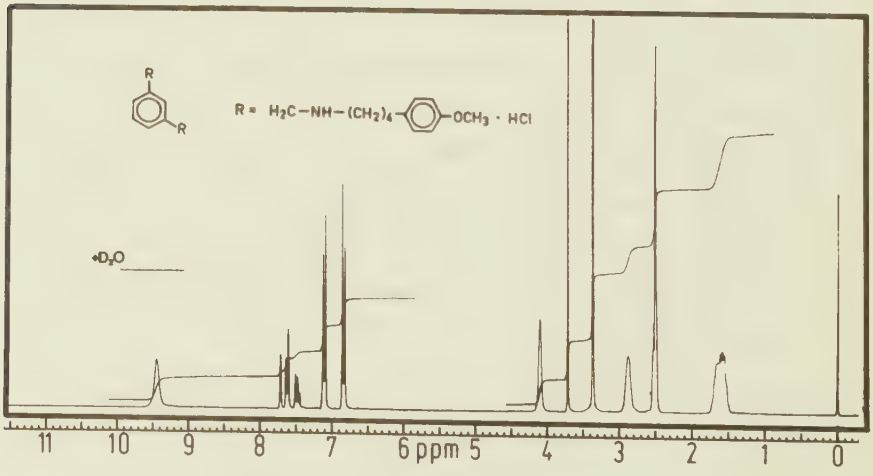
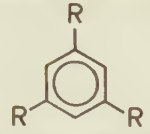
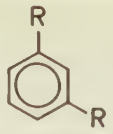
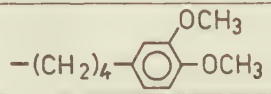
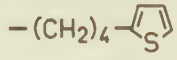
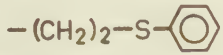
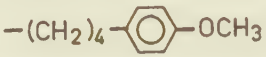
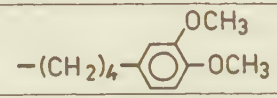
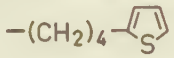
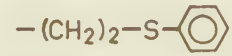


Abb. 14: ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum von **24a** in [D_6]DMSO

Tab. 17: Wichtige ^{1}H-NMR-250-MHz-Daten der Amine **23a - c** und **24a - d**; *) austauschbar

23  R = $H_2C-NH-R^1 \cdot HCl$  **24**

Nr.	R^1	$-\overset{+}{N}H_2-$ *)	$-CH_2-\overset{+}{N}H_2-$	$-\overset{+}{N}H_2-CH_2-$	Aufnahmebedingungen
23a		9.50	3.85	2.97	bei 250-MHz in $CDCl_3$
23b		9.61	4.10	2.90	bei 250-MHz in $[D_6]$DMSO
23c		9.88	4.17	3.32	bei 250-MHz in $[D_6]$DMSO
24a		9.45	4.10	2.88	bei 250-MHz in $[D_6]$DMSO
24b		9.35	4.11	2.90	bei 250-MHz in $[D_6]$DMSO
24c		9.47	4.11	2.90	bei 250-MHz in $[D_6]$DMSO
24d		9.77	4.16	3.35	bei 250-MHz in $[D_6]$DMSO

Der massenspektrometrische Abbau dieser Verbindungen ist im wesentlichen durch die Oniumspaltung a und die Tropyliumspaltung b gekennzeichnet. Die Intensitäten der Molpeaks sind gering (Tabelle 18).

Tab. 18.: Schlüsselbruchstücke von **23a- c** und **24a - d**

Nr.	M^+	a	b
23a	741 (6)	562 (46)	151 (96)
23b	579 (18)	454 (20)	97 (100)
23c	573 (< 2)	450 (100)	109 (22)
24a	460 (3)	311 (72)	121 (60)
24b	520 (4)	341 (46)	151 (46)
24c	412 (13)	287 (30)	97 (54)
24d	408 (< 2)	285 (76)	109 (17)

2.8 Reduktion der Imine **13**, **14** und **15**

Ein einfaches Verfahren zur Reduktion von Azomethinen ist die Umsetzung mit $NaBH_4$ in Ethanol[56]. Die Verbindungen **25** und **27** konnten nach dieser Methode erhalten werden. Die Reduktion von Substanz **14** gelang jedoch nur mit Natrium in absolutem Ethanol[57]. Die Amine **26** und **27** wurden in ihre Hydrochloride überführt, **25** ließ sich nur als Oxalat kristallisieren. Die gelungenen Umsetzungen wurden u.a. durch die IR-Spektren bestätigt. Die wichtigsten ^{1}H-NMR sind der Tabelle 19 zu entnehmen.
Das ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum der Verbindung **27** wird abgebildet (Abb. 15) und nachfolgend diskutiert.

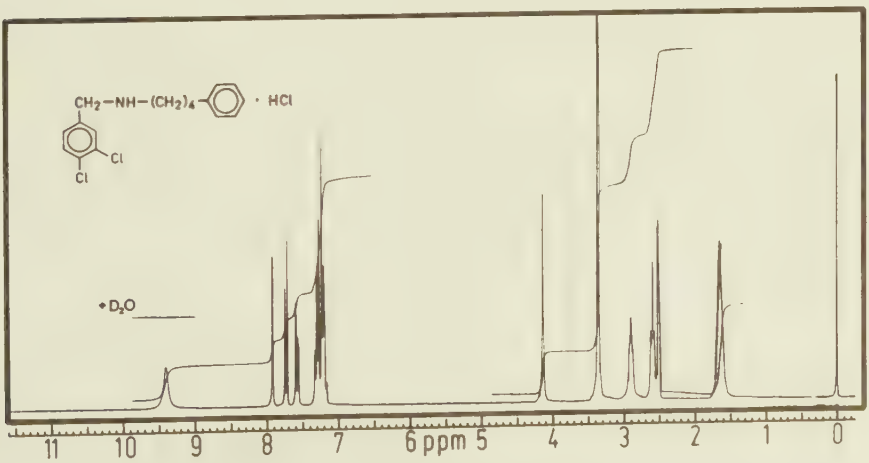
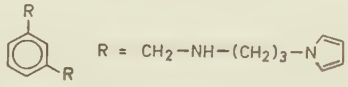
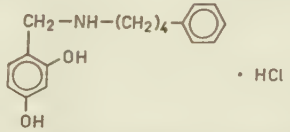
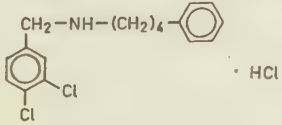


Abb. 15: ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum von **27** in [D_6]DMSO

Tab. 19: Wichtige ^{1}H-NMR-250-MHz-Daten von **25**, **26** und **27**; *) austauschbar

Nr.		$-\overset{+}{N}H_2$ bzw. $-\overset{*)}{N}H$	$-CH_2-\overset{+}{N}H_2-$	$-\overset{+}{N}H_2-CH_2$	Aufnahmebedingungen
25	 R = $CH_2-NH-(CH_2)_3-N$	1.47	3.74	2.62	"freies" Amin in $CDCl_3$ bei 250-MHz
26	 · HCl	8.74	3.74	2.62	Hydrochlorid in $[D_6]$DMSO bei 250-MHz
27	 · HCl	9.42	4.15	2.91	Hydrochlorid in $[D_6]$DMSO bei 250-MHz

Bei tiefstem Feld sind die Ammoniumprotonen sichtbar (9.42 ppm). Es folgen die Signale der Protonen des substituierten Aromaten bei tieferem Feld als erwartet. Das Proton in 2-Stellung erscheint bei 7.91 ppm. Die m-Kopplung zum Proton in 6-Stellung beträgt 2 Hz. Bei 7.72 ppm tritt das Proton in 5-Position als Dublett in Resonanz ($J_{5/6}$ = 8 Hz). Das Wasserstoffatom in 6-Stellung ergibt bei 7.55 ppm ein doppeltes Dublett (J = 8/2 Hz). Die Protonen am unsubstituierten Aromaten sind als Multiplett zwischen 7.34 ppm und 7.20 ppm zu erkennen. Die strukturbeweisende Methylengruppe zwischen dem Aromaten und der Ammoniumgruppe erscheint bei 4.15 ppm als Singulett (rascher Austausch der Ammoniumprotonen). Bei 2.91 ppm tritt die zweite Methylengruppe neben dem Stickstoffatom als angedeutetes Triplett in Resonanz. Die Methylengruppe am unsubstituierten Aromaten ergibt bei 2.59 ppm ein Triplett, die beiden mittleren Methylengruppen der Seitenkette bei 1.64 ppm ein Multiplett.
Die Massenspektren dieser drei Verbindungen zeichnen sich, wie die Spektren der anderen bisher beschriebenen Amine, durch strukturbestimmende Oniumspaltungen aus.

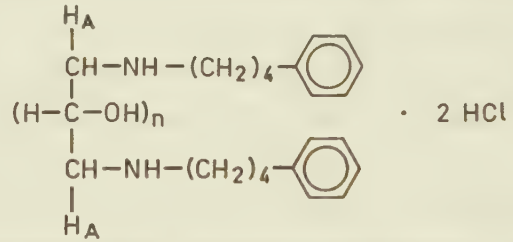
2.9 Reduktion der Amide 16 bis 19

Zur Reduktion der Verbindungen **16** bis **19** wurde $LiAlH_4$ verwendet. Da alle Säureamide in Ether schlecht löslich sind, wurden sie oft in trockenem THF und unter Benutzung einer Soxhletapparatur reduziert. Die Reaktionszeiten waren in jedem Fall relativ hoch; sie lagen zwischen 14 und 30 h.

Die entstandenen Amine wurden in ihre Hydrochloride überführt. Das Fehlen der Amidbande im Infrarotspektrum bewies, neben den anderen üblichen Analysen, die vollständige Umsetzung. In nachfolgender Tabelle 20 stehen die wichtigsten Ergebnisse der kernresonanzspektroskopischen Untersuchungen.

Tab. 20: Wesentliche ^{1}H-NMR-250-MHz-Daten von **28** bis **31** in $[D_6]$DMSO

*) austauschbar; **) nach Zugabe von CF_3COOD



· 2 HCl

Nr.	n	$-\overset{+}{N}H_2-$ *)	$-\overset{H_A}{\underset{|}{C}}-\overset{+}{N}H_2-$	$-\underset{H}{\overset{|}{C}}-\overset{+}{N}H_2-$ und $-\overset{+}{N}H_2-\underline{C}H_2-$	$\underline{H}-C-OH$ **)
28	1	9.12	3.10	2.86 - 3.02	4.28
29a	2	8.98	2.86 - 3.06		3.92
29b	2	8.98	2.86 - 3.06		3.92
29c	2	8.94	3.18	2.82 - 3.02	3.76
30	3	8.72	3.05	2.93 - 3.02	3.94 3.42
31	4	8.68	3.14	3.82 - 3.02	3.95 3.86 3.71 3.51

Da die ^{1}H-NMR-Spektren dieser Verbindungen viel zu deren Strukturaufklärung beitragen und sehr interessant sind, wird auf die wichtigsten Mekrmale der Spektren näher eingegangen. Die Hydrochloride von **29a** und **29b** wurden zunächst in [D_6]DMSO aufgenommen. In diesen Spektren erscheinen die Protonen der beiden, der Ammoniumgruppe benachbarten, Methylengruppen im selben Bereich zwischen 3.06 ppm und 2.86 ppm (siehe Tabelle 20). Beim Aufnehmen der "freien" Amine **29a** und **29b** in $CDCl_3$ (Abb. 16 zeigt einen Ausschnitt aus dem Spektrum von **29a**) kann bei diesen Substanzen deutlich die Nicht-Äquivalenz der beiden Protonen in 1- bzw. 4-Position festgestellt werden. Man kann näherungsweise von einem AMX-System sprechen. Das Signal bei 3.84 ppm ist den Protonen in 2- und 3-Stellung zuzuordnen (X-Teil). Diese koppeln mit den Protonen in 1- bzw. 4-Stellung, da die Kopplungskonstanten jedoch relativ klein sind, ist keine Aufspaltung erkennbar, sondern nur ein breites "Singulett". Bei 3.12 ppm erscheinen als Doppeldublett die Protonen des A-Teils. Für die geminale Kopplung ist ein Wert von 12 Hz, für die viciale Kopplung ein Wert von 3.5 Hz ablesbar. Die Signale des M-Teils sind von den Signalen der Methylengruppen in 1'- und 4'-Stellung überlagert. Unter den Multipletts bei 1.78 ppm bis 1.46 ppm, die von den mittleren Methylengruppen erzeugt werden, liegen die Signale der aciden Protonen, denn erst nach Austausch entsprechen die Integrale genau 8 Protonen.
Interessanterweise ist auch schon im ^{1}H-NMR-Spektrum von **29c**, das als Hydrochlorid in [D_6]DMSO aufgenommen wurde, die Nicht-Äquivalenz der Protonen in 1- bzw. 4-Stellung untereinander feststellbar (siehe Tabelle 20).

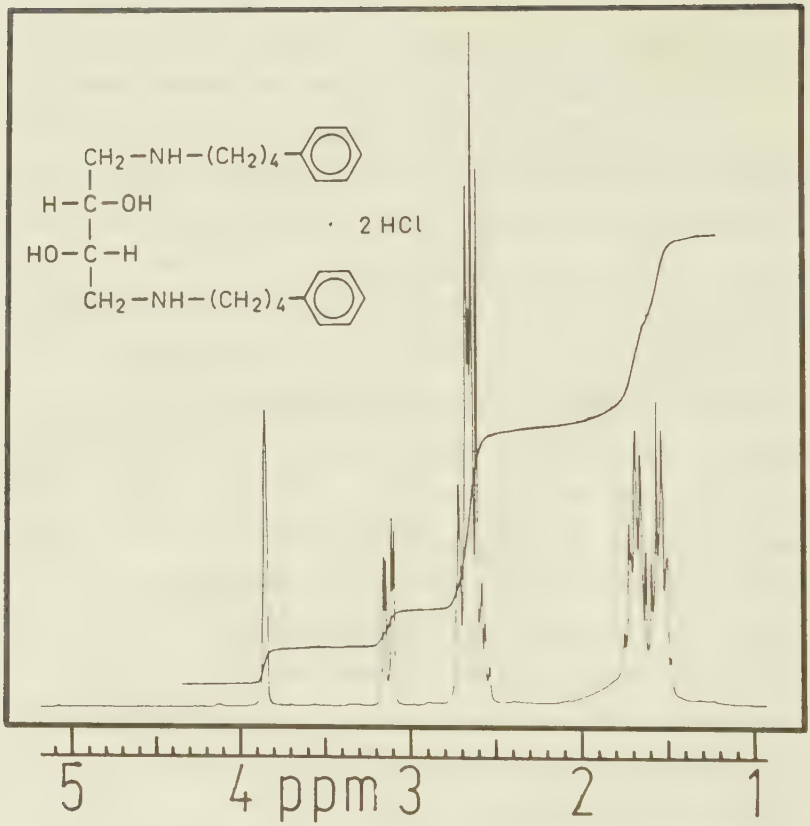


Abb. 16: Ausschnitt aus dem ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum von **29a** in $CDCl_3$

Abb. 17 zeigt das ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum von **28**. Die Ammoniumprotonen bei 9.12 ppm sind austauschbar. Die Aromatenprotonen treten zwischen 7.35 ppm und 7.18 ppm in Resonanz. Das ebenfalls austauschbare Hydroxylproton erscheint bei 6.27 ppm. Bei 4.28 ppm kann man das Proton in 2-Stellung als Multiplett erkennen. Verbindung **28** hat zwar kein Asymmetriezentrum im Molekül, ist aber prochiral gebaut[58].

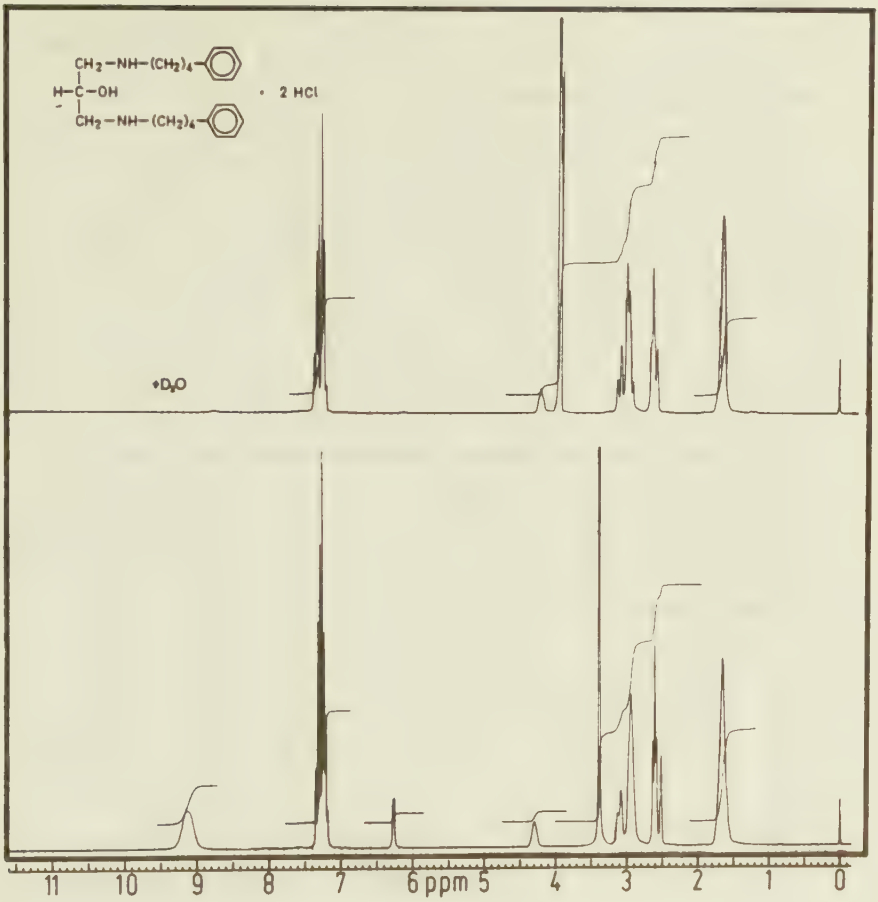


Abb. 17: ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum von **28** in [D_6]DMSO

Befindet sich eine CH_2-Gruppe in Nachbarschaft eines prochiralen Zentrums, kann auch dies zur Nicht-Äquivalenz dieser Protonen führen[59]. Aus dem Integralverhältnis der beiden Signale bei 3.10 ppm und 3.02 ppm bis 2.86 ppm (1 : 3) kann also geschlossen werden, daß die beiden Methylenprotonen in 1- bzw. in 3-Stellung untereinander nicht chemisch äquivalent sind und somit ein AB-System bilden. Das Proton des A-Teils

gibt bei 3.10 ppm ein Signal, das des B-Teils tritt im selben Bereich wie die Protonen der anderen Methylengruppe neben dem Stickstoffatom in Resonanz, zwischen 3.02 ppm und 2.86 ppm. Die Protonen der mittleren Methylengruppen erscheinen wie üblich zwischen 1.64 ppm und 1.59 ppm.
Bei der Verbindung **30** ist das in $[D_6]$DMSO/CF_3COOD aufgenommene Spektrum aufschlußreich, da hier durch Austausch der aciden Protonen das Spektrum vereinfacht ist, und sich das im DMSO befindliche Wasser nicht mehr störend auswirkt (Abb. 18, Ausschnitt aus dem ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum).

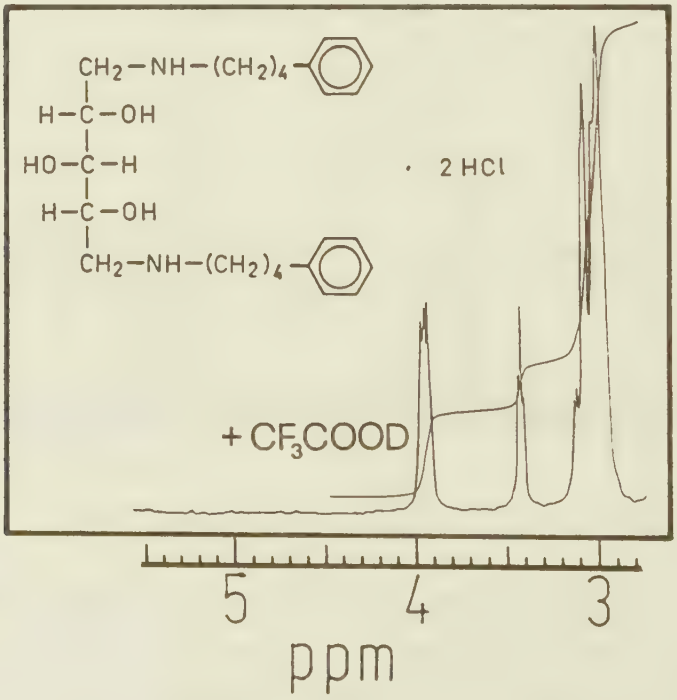


Abb. 18: Ausschnitt aus dem ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum von **30** in $[D_6]$DMSO/CF_3COOD

Die Protonen in 2- und 4-Stellung treten bei 3.94 ppm als Multiplett in Resonanz. Bei 3.42 ppm erscheint das Proton in 3-Position wegen $J_{3/2} = J_{3/4} = 4$ Hz nicht als Doppeldublett sondern als "Triplett". Die richtige Zuordnung wird außerdem durch das Integralverhältnis 2 : 1 bestätigt. Auch in diesem Molekül sind die Protonen der Methylengruppen in 1- bzw. 5-Stellung untereinander nicht chemisch äquivalent (siehe Tabelle 20).

Sehr interessant ist auch das Spektrum von **31** (Abb. 19a, Ausschnitt aus dem ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum). Bei 5.6 ppm (J = 6.1 Hz) und 5.55 (J = 4.4 Hz) treten als Dubletten die Hydroxylprotonen in 2- und 5-Stellung in Resonanz. Sie erscheinen bei tieferem Feld als die Hydroxylprotonen in 3- und 4-Stellung, da sie durch die Ammoniumprotonen (Salzbildung) stärker entschirmt werden. Die Dubletten der Hydroxylprotonen in 3- und 4-Position überlagern sich bei 5.04 ppm zu einem "Triplett". Die Protonen in 2- und 5-Stellung erscheinen bei 3.96 ppm und 3.88 ppm als Multipletten. Bei 3.69 ppm und 3.46 ppm treten ebenfalls als Multipletten die Protonen in 3- und 4-Position in Resonanz. Die Protonen in 1- und 6-Position bilden auch hier ein AB-Spinsystem. Das Multiplett bei 3.14 ppm wird von den Protonen des A-Teils erzeugt. Das Integral entspricht zwei Protonen. Die verbleibenden Signale entsprechen den Erwartungen. Nach Zugabe von CF_3COOD (Abb. 19b) sind die Signale der aciden Protonen nicht mehr sichtbar. Die Protonen in 3- und 4-Position erscheinen nicht wie erwartet als zwei Doppeldubletten (Kopplung untereinander und mit den Protonen in 2- bzw. 5-Position), sondern als zwei "einfache Dubletten"

bei 3.71 ppm (J = 5 Hz) und 3.51 ppm (J = 6 Hz). Da beide Dubletten eine unterschiedliche Kopplungskonstante aufweisen, muß die Kopplungskonstante der beiden Protonen untereinander einen Wert von 0 haben, d.h. sie müssen nach der Karplusgleichung in einem Diederwinkel von 90° zueinander stehen. Hieraus kann auf eine massive Behinderung der freien Drehbarkeit geschlossen werden.

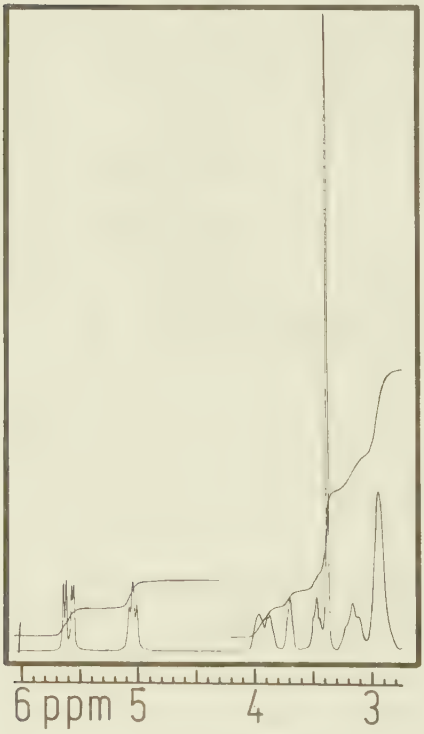


Abb. 19a: Ausschnitt aus dem ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum von **31** in [D_6]DMSO

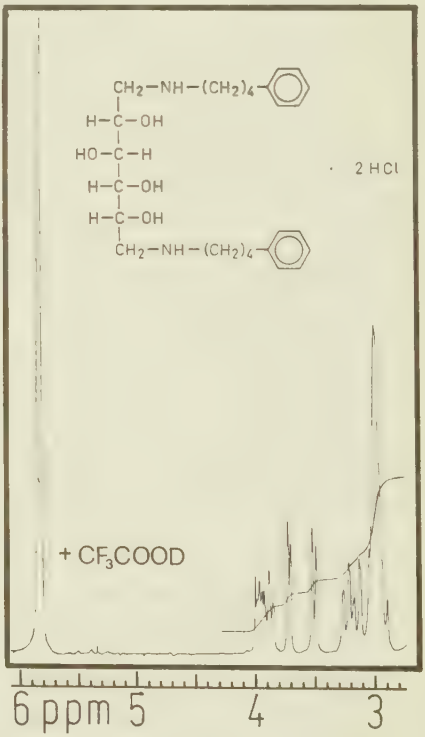
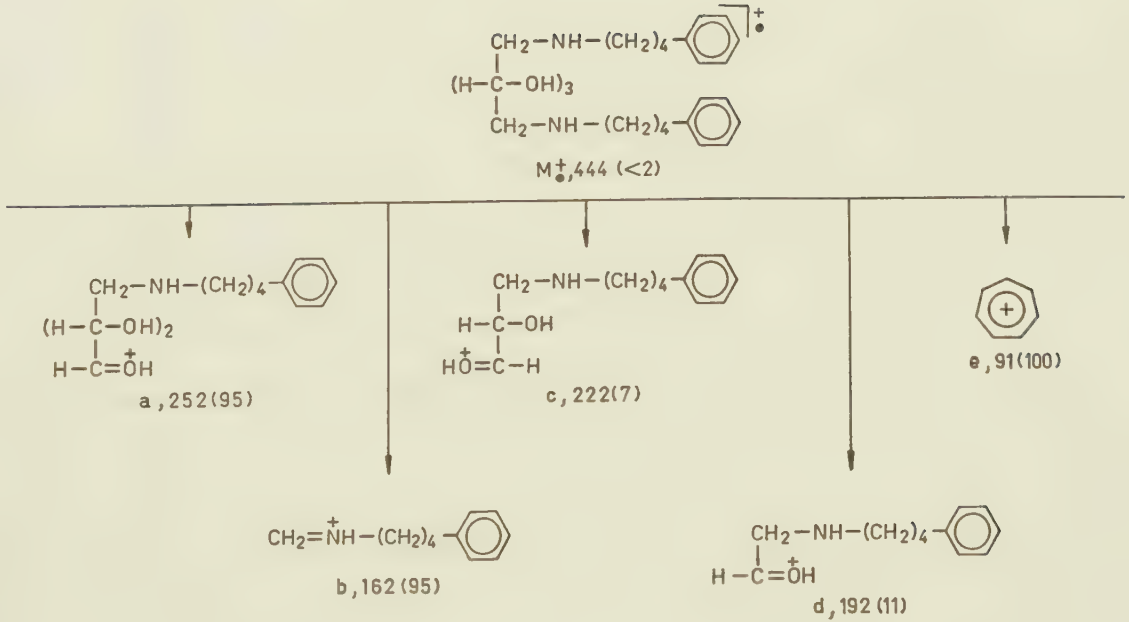


Abb. 19b: Ausschnitt aus dem ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum von **31** in [D_6]DMSO/CF_3COOD

Die massenspektrometrischen Mol-Peaks dieser Verbindungen sind nach Elektronenstoßionisation (EI) erwartungsgemäß von sehr geringer Intensität, da der Zerfall durch Onium- und Tropyliumspaltung dominiiert. Exemplarisch ist der massenspektrometrische Abbau von **30** in Schema 10 wiedergegeben. Die Fragmente a und b entstehen durch Oniumspaltung. Die hohe Intensität der Peaks stützt die Struktur sehr deutlich. Die Oniumspaltungen, die zu den Ionen c und d führen, sind weniger begünstigt. Den Basispeak bildet das Tropylium-Ion e.

Die Schlüsselbruchstücke der anderen Amine **28**, **29a - c** und **31** sind in Tabelle 21 aufgeführt. Bei Verbindung **31** tritt außerdem noch ein sehr intensiver Peak bei m/z = 282 (100%) auf, der durch Oniumspaltung zu dem in 2- bzw. 5-Position stehenden Sauerstoff entsteht. Zum zusätzlichen massenspektrometrischen Strukturbeweis wurden die Verbindungen **30** und **31** durch die sogenannte FAB-Methode (Fast Atom Bombardment) ionisiert. Nach diesem Verfahren gelingt es, salzartige, hochmolekulare bzw. nicht flüchtige oder thermolabile Substanzen massenspektrometrisch nachzuweisen[60]. Der zu untersuchende Stoff wird dabei zunächst in einem Lösungsmittel gelöst (meist wird Glycerin oder DMSO verwendet), und diese Lösung wird dann auf eine Metallplatte aufgetragen. Nach Einbringen der Probe ins Gerät wird sie mit schnellen neutralen Edelgasatomen (z.B. Xenon) beschossen. Positiv geladene Molekülionen werden meist durch Protonenanlagerung gebildet, vor allem bei Substanzen mit basischen funktionellen Gruppen, und man findet im Spektrum einen ausgeprägten M+1-Peak.



Schema 10: Massenspektrometrischer Abbauweg von **30** (EI-Methode)

Tab. 21: Schlüsselbruchstücke der Amine **28** - **31** durch EI und **30** und **31** durch (+)-FAB

Nr.	$M^{+\cdot}$	a	b	c	d	e
28	354 (<2)	-	162 (46)	-	192 (42)	91 (100)
29a	384 (<2)	-	162 (44)	222 (38)	192 (5)	91 (100)
29b	384 (<2)	-	162 (74)	222 (18)	192 (6)	91 (100)
29c	384 (<2)	-	162 (45)	222 (28)	192 (5)	91 (100)
30	414 (<2)	252 (95)	162 (95)	222 (7)	192 (11)	91 (100)
31	444 (<2)	252 (21)	162 (100)	222 (22)	192 (22)	91 (100)
Nr. nach FAB	$M^{+\cdot}+1$	a	b	c	d	e
30	415 (78)	252 (19)	162 (33)	222 (3)	192 (5)	91 (100)
31	445 (60)	252 (13)	162 (43)	222 (4)	192 (5)	91 (100)

Die Ergebnisse, die durch die FAB-Methode erzielt wurden, sind ebenfalls in Tab. 21 zu finden. Um einen Vergleich mit der EI-Methode zu ermöglichen, wurden die gleichen Bruchstücke gewählt. Hervorgehoben seien die sehr intensiven M+1-Peaks, die nach FAB gefunden wurden.

2.10. Reduktion der Weinsäureamide **20a - m**

Die Amide wurden in üblicher Weise mit $LiAlH_4$ in Ether bzw. in THF reduziert und die entstandenen Amine als Hydrochloride umkristallisiert. Die IR-Spektren zeigen die gleichen charakteristischen Banden wie die Spektren der Amine **28** bis **31**. Auch hier fehlt die Amidbande, was für eine gelungene Umsetzung spricht.
Die wichtigsten ^{1}H-NMR-Daten der Verbindungen **32a - m** sind in Tabelle 22 aufgeführt. Bei den Hydrochloriden, die aus Gründen der besseren Löslichkeit in [D_6]DMSO aufgenommen wurden, erscheint das Signal der Protonen in 1- bzw. 4-Stellung meist zusammen mit dem Signal der Protonen in 1'-Position als breites Multiplett. Die freien Amine jedoch zeigen, wie beim Amin **29a** bereits beschrieben (siehe Seite 61), die Nicht-Äquivalenz der beiden Protonen in 1- bzw. 4-Stellung untereinander.

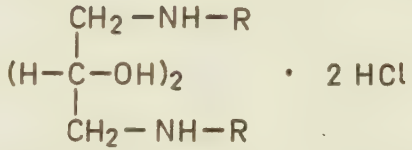
Auf einige Besonderheiten der einzelnen Verbindungen wird nachfolgend hingewiesen. Im ^{1}H-NMR-Spektrum von **32c** erkennt man für die 8 Protonen der 4-chlorsubstituierten Aromaten ein AA'BB'-System ($\delta_{3/5}$ = 7.45 ppm, $\delta_{2/6}$ = 7.35 ppm).

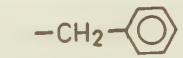
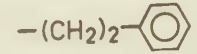
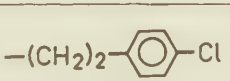
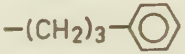
Bei **32f** ergeben die aromatischen Protonen ebenfalls ein AA'BB'-System. Bei 7.16 ppm erscheinen die Protonen in 2- und 6-Stellung als "Dublett", bei 6.98 ppm die Protonen in 3- und 5-Position (+M-Effekt der Methoxygruppe). Die Protonen der Methoxygruppe treten bei 3.75 ppm als Singulett in Resonanz. Im ^{1}H-NMR-Spektrum von **32i** bilden die Thienylprotonen näherungsweise ein AXY-System. Bei tiefstem Feld (J = 7.33 ppm) erscheinen die dem Schwefelatomen benachbarten Protonen als Doppeldublett (J = 5/1 Hz). Es folgen bei 6.95 ppm die Signale der Protonen in 4-Stellung ebenfalls als Doppeldublett (J = 5/3 Hz). Die Protonen in 3-Position treten bei 6.88 ppm in Resonanz. Sie erscheinen als "Dublett" (J = 3 Hz), die Metakopplung von 1 Hz ist nicht mehr sichtbar.

Die massenspektrometrischen Untersuchungen wurden bei diesen Verbindungen meist nach der (+)-FAB-Methode durchgeführt. Bei den meisten Spektren wurde ein um eine Masse erhöhter Mol-Peak oft von hoher Intensität gefunden. Auch die Massenspektren können somit als zusätzlicher Strukturbeweis gelten. Die Bruchstückbildung erfolgte im wesentlichen nach den für Amine bzw. Alkohole geltenden Regeln (siehe experimenteller Teil).

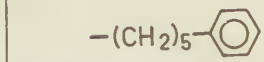
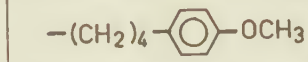
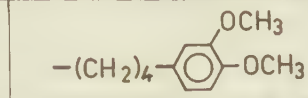
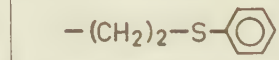
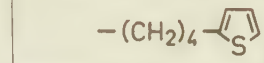
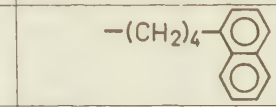
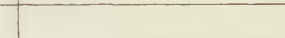
Tab. 22: Wichtige ^{1}H-NMR-250-MHz-Daten (ppm) der Amine **32a - m** in [D_6]DMSO

*) austauschbar



32	$\underline{H}-\overset{|}{\underset{|}{C}}-OH$	R	$-\underline{NH_2}-$ *)	$-\underline{CH_2}-\overset{+}{N}H_2-$	$\overset{+}{N}H_2-\underline{CH_2}$
a	3.95		9.65-9.15	2.95	4.17
b	3.93		9.35-8.9	2.98 - 3.22	
c	3.95		9.25-8.9	2.99 - 3.23	
d	3.91		9.15-8.9	3.1 - 2.9	

noch Tab. 22:

e	3.91		9.2 -8.7	3.1 - 2.85
f	3.91		9.1 -8.7	3.1 - 2.85
g	3.90		9.1 -8.7	3.07 - 2.84
h	3.89		9.4 -9.05	3.01 - 3.31
i	3.90		9.15-8.7	3.04 - 2.89
j	3.95		9.2 -8.8	3.04 - 2.98
k	3.91		9.1 -8.8	2.86 - 3.05
l	3.93		9.15-8.85	2.86 - 3.09
m	3.93		9.15-8.8	2.90 - 3.11

2.11. Synthese von N,N'-Bis-[4-phenylbutylamin]-m-phenylen-diacetamidin (33)

Die Di- und Triamine mit einem aromatischen Zentrum zeigten zum großen Teil eine sehr gute Hemmung der Thrombozytenaggregation. Es sollte nun geprüft werden, ob sich diese Wirkung bei Ersatz der Aminogruppen durch Amidingruppen noch steigern läßt, oder ob es zu einem Wirkungsverlust kommt.

Amidine werden meist nach Pinner[61] aus den entsprechenden Imidoestern gewonnen. Wir wendeten aber das elegante Eintopfverfahren nach Short an[62, 63], der durch Umsetzen von Nitrilen mit Aminen Amidine synthetisieren konnte. Als Katalysator wurde Aluminiumchlorid benutzt. Es wird kein Lösungsmittel verwendet, die Reaktion findet in der Schmelze statt, da sich während der Umsetzung hohe Temperaturen (ca. 200°C) entwickeln. Als Ausgangssubstanzen dienten 1,3-Phenylendiacetonitril und 4-Phenylbutylamin.

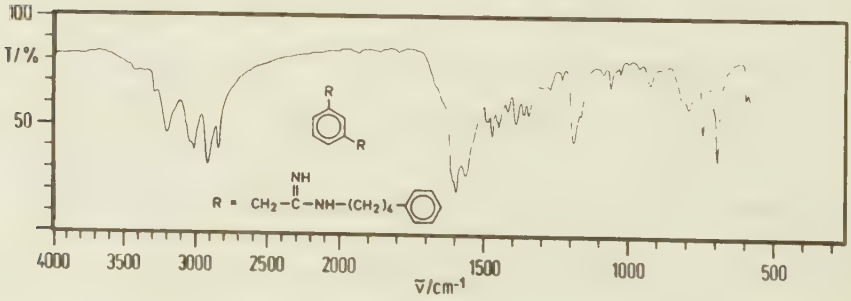
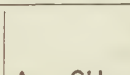
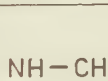
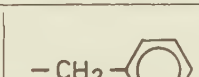


Abb. 20: IR-Spektrum von 33 in KBr

Abb. 20 zeigt das IR-Spektrum von **33**. Deutlich ist die C=N-Streckschwingung zwischen 1570 und 1610 cm^{-1} erkennbar[64]. Auch das Fehlen der Nitrilbande bei ca. 2250 cm^{-1} spricht für die gelungene Umsetzung. Die wichtigsten ^{1}H-NMR-Daten sind in nachfolgender Tabelle 23 aufgeführt.

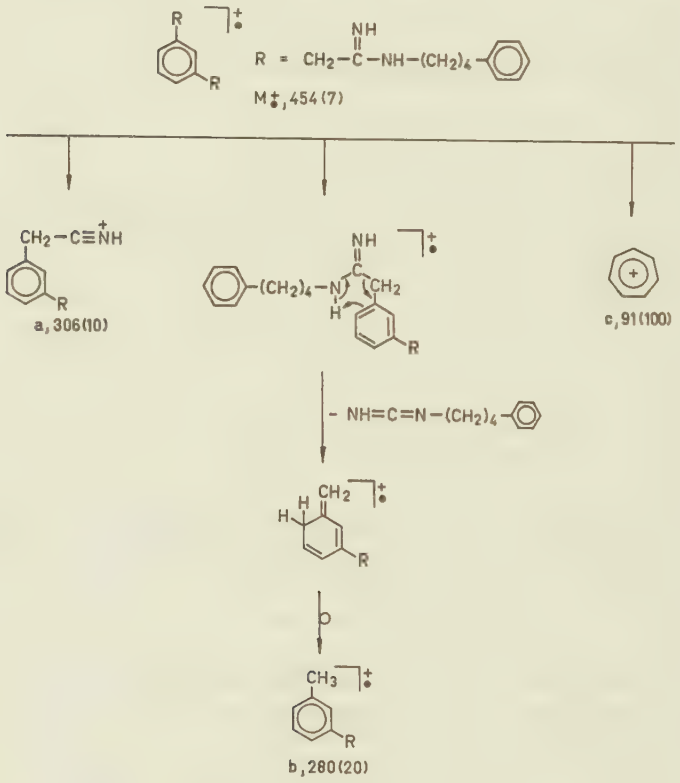
Tab. 23: Wichtige ^{1}H-NMR-250-MHz-Daten von **33** in $CDCl_3$

*) austauschbar

			
4.8 - 4.3	3.47	3.17	2.61

Die Protonen der Methylengruppen zwischen dem aromatischen Zentrum und den Amidingruppen treten bei 3.47 ppm in Resonanz. Sie liegen also bei höherem Feld als die Methylengruppen, die sich zwischen einem aromatischen System und einer Ammoniumgruppe befinden. Bei den Aminen **23a - c** und **24a - d** (siehe Kap. 2.7) erscheinen diese Protonen um 4 ppm, da sie in unmittelbarer Nachbarschaft zu der Ammoniumgruppe sind und deshalb stärker entschirmt werden. Im ^{1}H-NMR-Spektrum lassen sich die beiden möglichen tautomeren Formen des Amidins nicht unterscheiden. Es ist anzunehmen, daß bei der normalen Aufnahmetemperatur beide Tautomere nebeneinander existieren. Das Massenspektrum zeigt erwartungsgemäß

einen Mol-Peak geringer Intensität. Schema 11 zeigt die Hauptabbauwege von **33** und die Peakintensitäten.



Schmema 11: Massenspektrometrischer Abbauweg von **33**

Durch Oniumspaltung bildet sich das Bruchstück a (m/z = 306) aus. Die Bildung des Fragments b (m/z = 280) kann als McLafferty-Umlagerung gedeutet werden. Basispeak ist das Tropylium-Ion c (m/z = 91).

2.12. Synthese von Thioethern und deren Oxidation

Am Ende dieser Arbeit sollte noch überprüft werden, welchen Einfluß der Ersatz des Stickstoffs durch Schwefel bzw. dessen oxidierte Formen in einigen vorgeschriebenen Strukturen auf die gerinnungsphysiologischen Eigenschaften hat.

2.12.1 Herstellung von Thioethern

Nach einer leicht abgewandelten Vorschrift von Johary und Owen[65] wurden zunächst **34a** und **34b** durch Umsetzung von Octadecylmercaptan bzw. 3-Phenylpropylmercaptan mit 1,3-Bis-(brommethyl)-benzol hergestellt.
Die IR-Spektren sprechen durch das Fehlen der SH-Streckschwingung bei ca. 2600 cm^{-1} für die gelungene Umsetzung.
In Tabelle 24 sind die wichtigsten ^{1}H-NMR-Daten der Thiole zu finden.

Tab. 24: Wichtige ^{1}H-NMR-Daten von **34a** und **34b** in $CDCl_3$

Nr.		Ar-CH_2-S	-S-CH_2-CH_2-
34a	R = $CH_2-S-(CH_2)_{17}-CH_3$	3.69	2.40
34b	R = $CH_2-S-(CH_2)_3-C_6H_5$	3.68	2.42

Das ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum von **34b** (Abb. 21) wird abgebildet und nachfolgend erläutert. Die Protonen der Methylengruppe zwischen dem Schwefelatom und einer Methylengruppe erscheinen bei 2.42 ppm als Triplett. Durch die chemische Verschiebung dieser Protonen können Thioether von Mercaptanen nicht unterschieden werden, da die Signale der Protonen beider Verbindungen im gleichen Bereich auftreten[66]. Für eine gelungene Umsetzung spricht jedoch das Singulett bei 3.68 ppm, das den Methylenprotonen zwischen dem Stammaromaten und dem Schwefelatom zuzuordnen ist. Die Protonen der Methylengruppe neben dem peripheren Aromaten treten bei 2.68 ppm als Triplett in Resonanz, die mittleren Methylenprotonen als Quintett bei 1.87 ppm (J = 7/7 Hz).

Nachfolgend wird das Fragmentierungsschema für die Verbindung **34b** abgebildet (Schema 12).

Der massenspektrometrische Abbau von Thioethern zeigt oft eine Kohlenstoff-Schwefel-Spaltung, die durch Eliminierung eines Alkylradikals mit oder ohne eine Wasserstoffverschiebung vor sich gehen kann[67]. Auf diese Weise ist die Bildung des Ions a (m/z = 151) plausibel. Fragment b (m/z = 288) entsteht unter Wasserstoff-Wanderung. Durch Spaltung der Kohlenstoff-Schwefel-Bindung und Wasserstoff-Radikal-Elimination entsteht das Radikalkation c (Basispeak m/z = 118), in dem eine Stabilisierung der Ladung möglich ist[68]. Durch eine McLafferty-Umlagerung entsteht Bruchstück d (m/z = 256). Ähnlich verläuft der Abbau von **34a** (Tab. 25).

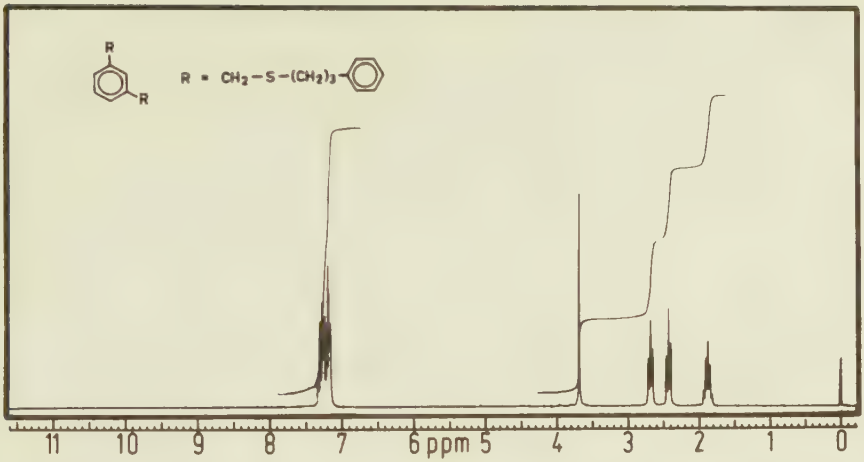
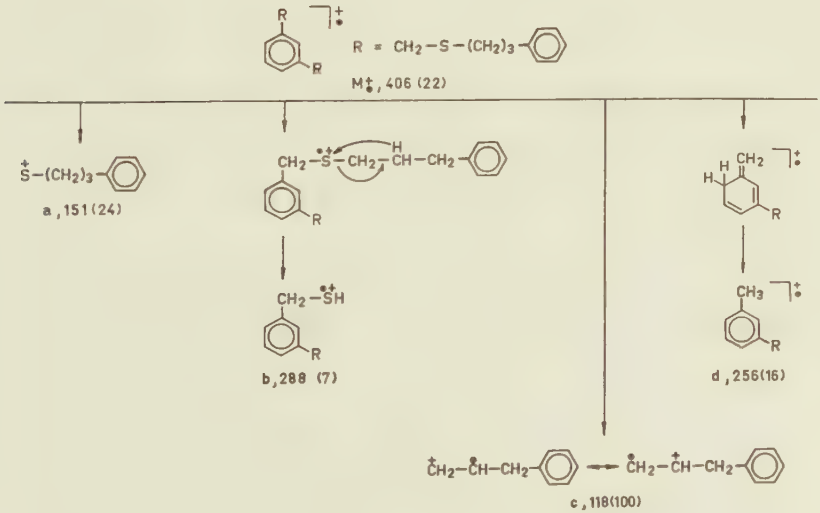


Abb. 21: ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum von **34b** in $CDCl_3$



Schema 12: Massenspektrometrischer Abbauweg von **34b**

Tab. 25: Schlüsselbruchstücke von **34a**

$M^{+\cdot}$	a	b	d
674 (5)	285 (26)	422 (<2)	390 (14)

2.12.2 Oxidation von Thioverbindungen

Zur Oxidation von Sulfiden stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung[69] u.a. werden $NaJO_4$, H_2O_2 und 3-Chlorperbenzoesäure als Oxidationsmittel verwendet. In Abhängigkeit von der Reagenzmenge, der Reaktionstemperatur und der Zeit erhält man Sulfoxide oder Sulfone. Eine selektive Oxidation zum Sulfoxid erweist sich in den meisten Fällen als schwierig, da beide Oxidationsprodukte nebeneinander entstehen können.

Die Oxidation von **34a** zum Sulfoxid **35a** gelang mit Tetrabutylammoniumperiodat[70]. Dieses moderne Reagenz hat im Gegensatz zu $NaJo_4$ den Vorteil, in den gebräuchlichsten organischen Lösungsmitteln löslich zu sein. Allerdings war die Umsetzung nicht vollständig. Der noch vorhandene Thioether konnte jedoch durch Umkristallisation aus Toluol entfernt werden.

Verbindung **34b** ließ sich nur mit einer äquivalenten Menge H_2O_2 in Aceton[71] selektiv zum Sulfoxid oxidieren. Die IR-Spektren von beiden Verbindungen zeigen bei 1040 cm^{-1} eine intensive scharfe Bande, die für S=O-Streckschwingungen charakteristisch ist (Abb. 22, IR-Spektrum von **35b**).

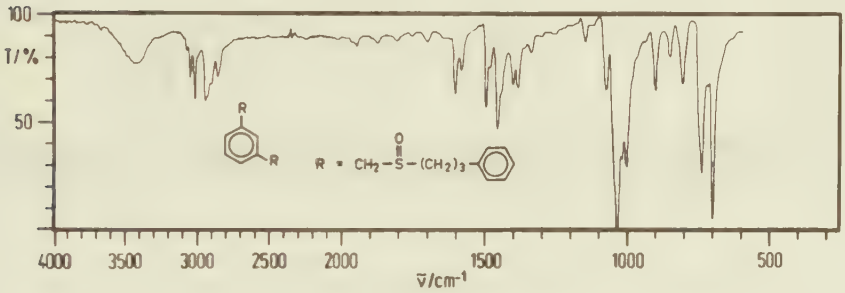


Abb. 22: IR-Spektrum von **35b** in KBr

Auch die ^{1}H-NMR-Spektren sprechen für die Entstehung reiner Produkte. Abbildung 23 zeigt das ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum von **35b**. Die Protonen der Methylengruppen zwischen dem Aromaten und den Schwefelatomen liegen bei tieferem Feld (3.91 ppm) als die Protonen im Spektrum des Thioethers (3.67 ppm), was dem entschirmenden Effekt der Schwefel-Sauerstoffgruppen zuzuschreiben ist. Die Protonen der Methylengruppen in 1-Stellung sind ebenfalls zu tieferem Feld verschoben. Sie liegen jetzt bei 2.74 ppm (2.42 ppm vor der Oxidation). Auffallend ist die Multiplizität dieses Signals.

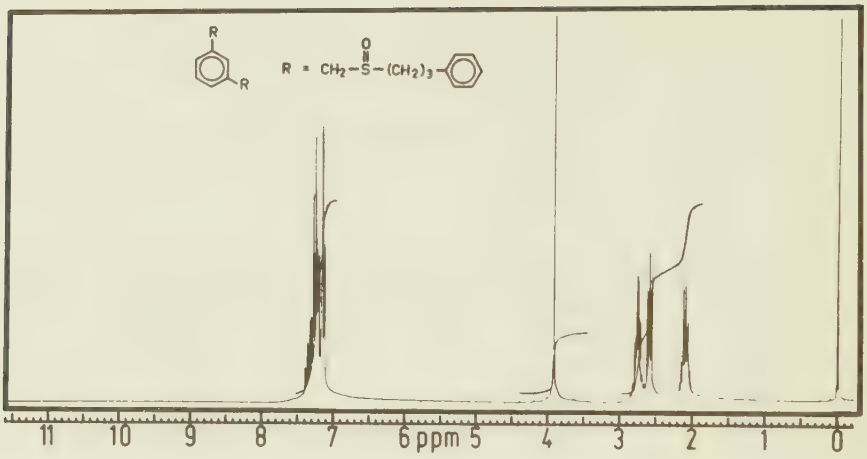


Abb. 23: ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum von **35b** in $CDCl_3$

Sie deutet darauf hin, daß die Protonen dieser Methylengruppen, in Folge der Chiralität des Sulfoxids, chemisch nicht äquivalent sind und somit ein ABX_2-System bilden. Der AB-Teil eines solchen Spin-Systems besteht höchstens aus 12 Linien[72]. 10 Linien sind im abgebildeten Spektrum noch sichtbar. Die Protonen der Methylengruppen zwischen dem Stammaromaten und den Sulfoxidgruppen sollten ebenfalls chemisch nicht äquivalent sein[73], sie ergeben aber im $CDCl_3$-Spektrum ein scharfes Singulett. Deshalb wurde die Substanz noch in [D_6]DMSO aufgenommen. Dieses Spektrum (Abb. 24) zeigt nun deutlich die Nicht-Äquivalenz der Protonen (AB-System). Man beobachtet zwei Dubletten bei 4.19 und 3.99 ppm. Bei 2.59 bis 2.82 ppm treten die Protonen in 1- und 3-Position in Resonanz. Da sich die Signale

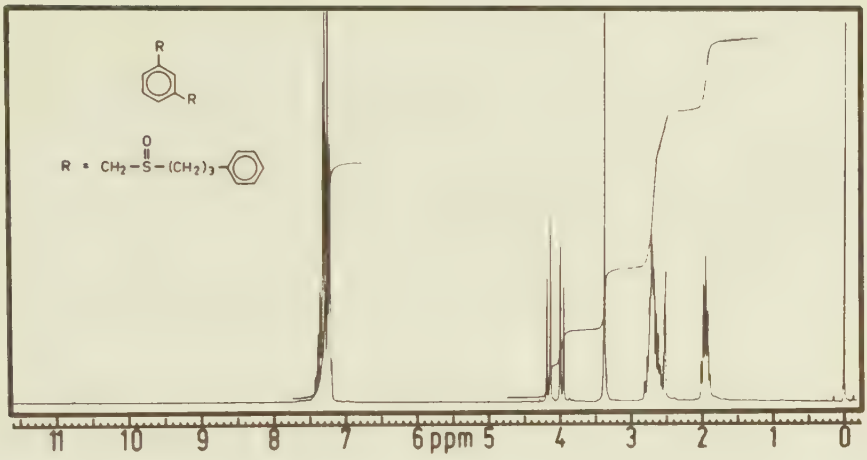


Abb. 24: ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum von **35b** in [D_6]DMSO

Tab. 26: Wichtige ^{1}H-NMR-Daten von **35a** und **35b** in $CDCl_3$

Nr.	Ar-CH_2-SO-	-SO-CH_2-CH_2
35a	3.95	2.60
35b	3.91	2.74

überlappen, sind sie als Multiplett sichtbar.

Die Intensität der Mol-Peaks ist bei beiden Verbindungen gering (Tab. 27). Es ist anzunehmen, daß die charakteristischen Bruchstücke durch Oniumspaltung an der Sulfoxid-

Tab. 27: Schlüsselbruchstücke von **35a** und **36b**

Nr.	$M^{+}_{\cdot}$	a	b
35a	705 (< 2)	405 (14)	252 (27)
35b	438 (2)	271 (20)	118 (38)

struktur entstehen, denen sofort die Elimination von SO folgen muß (a). Bei Sulfoxiden ist außerdem der Zerfall des Moleküls in Kohlenwasserstoffionen (b) typisch (z.B. $C_nH_{2-1}^{+}$)[74].

Die Herstellung von Sulfonen aus Thioethern verlief problemlos mit H_2O_2 in Eisessig[75]. Das Oxidationsmittel wurde im Überschuß zugegeben, und schon nach zweistündigem Erwärmen war die Reaktion beendet.

In den IR-Spektren von **36a** und **36b** sind keine Sulfoxidbanden bei 1040 cm^{-1} erkennbar, was für eine vollständige Oxidation spricht. Die typischen Sulfonbanden erscheinen bei 1120 cm^{-1} und um 1300 cm^{-1} (Abb. 25).

Auch die ^{1}H-NMR-Spektren sprechen für eine gelungene Reaktion (Abb. 26). Das ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum von **36b** ist nachfolgend abgebildet. Die Protonen der Methylengruppen zwischen dem Stammaromaten und den Sulfonfunktionen sind, im Vergleich zum Sulfoxid, noch weiter zu tiefem Feld verschoben, sie treten bei 4.16 ppm in Resonanz. Die Protonen der zweiten benachbarten Methylengruppen erscheinen jetzt bei 2.84 ppm (Tab. 28).

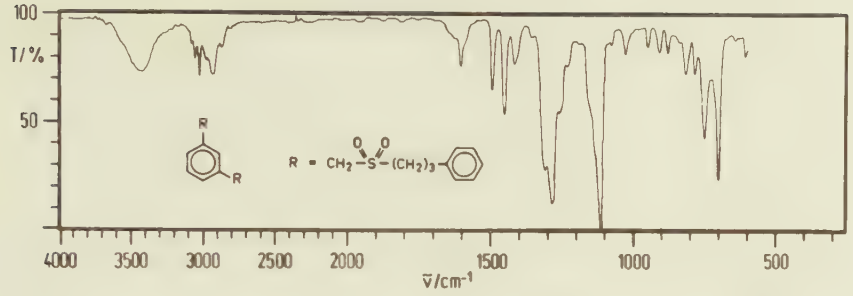


Abb. 25: IR-Spektrum von **36b** in KBr

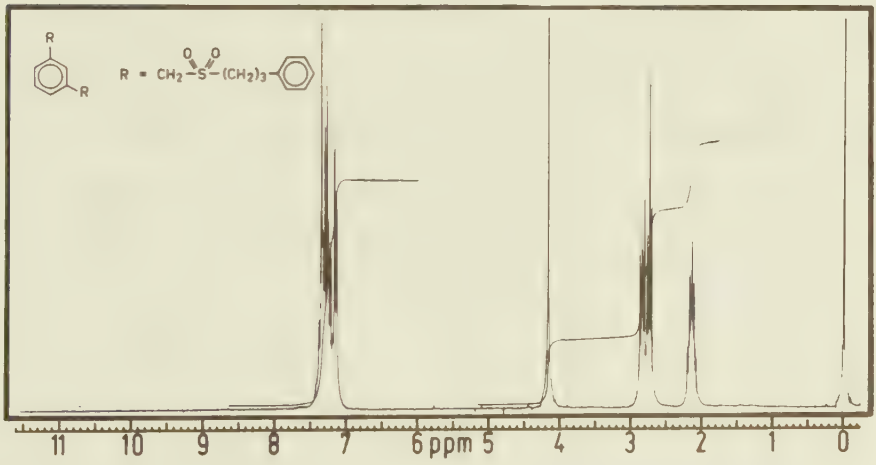


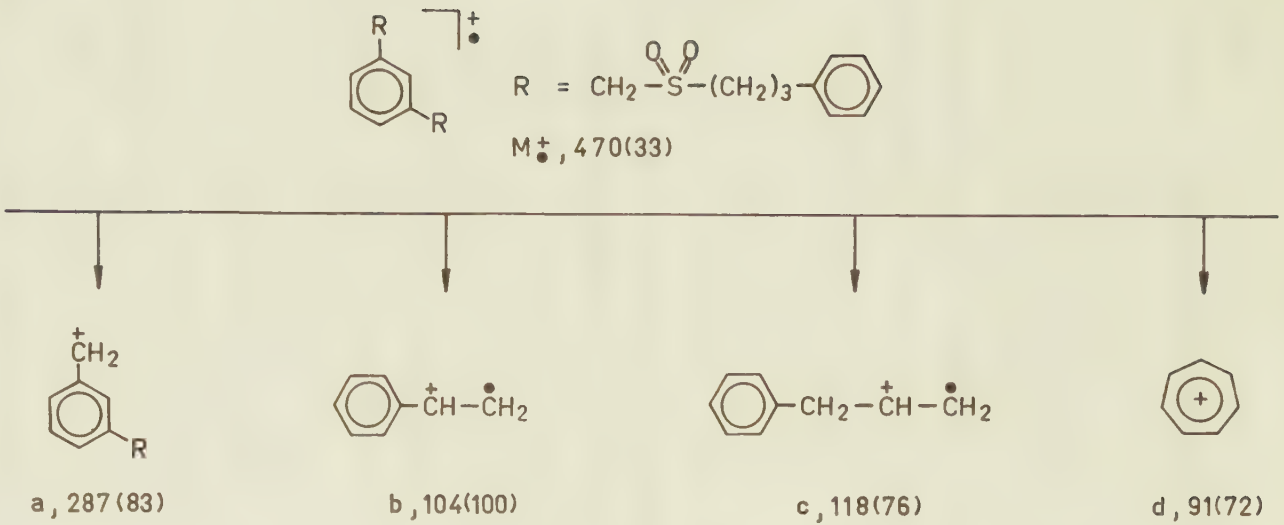
Abb. 26: ^{1}H-NMR-250-MHz-Spektrum von **36b** in $CDCl_3$

Im Massenspektrum von **36b** ist der Mol-Peak relativ stark ausgeprägt (Schema 13). Durch Oniumspaltung und nachfolgender SO_2-Eliminierung entsteht Ion a (m/z = 287).

Tab. 28: Wichtige ^{1}H-NMR-Daten von **36a** und **36b** in $CDCl_3$

Nr.	Ar-$\underline{CH}_2$-SO_2-	-SO_2-$\underline{CH}_2$-
36a	4.22	2.85
36b	4.16	2.84

Für die Ionen b (m/z = 104) und c (m/z = 118) ist eine Alkylspaltung mit anschließender Wasserstoff-Radikal-Eliminierung plausibel. Durch Tropyliumspaltung entsteht das Bruchstück d (m/z = 91). Die Intensität des Mol-Peaks von **36a** ist sehr gering (< 2%). Durch die lange Alkylkette entstehen für die Strukturaufklärung wenig hilfreiche Kohlenwasserstoffionen.



Schema 13: Massenspektrometrischer Abbau von **36b**

3. GERINNUNGSPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

Die gerinnungsphysiologischen Untersuchungen wurden in der analytischen Abteilung des Pharmazeutischen Instituts der Freien Universität Berlin unter Leitung von Herrn Prof. Dr. K. Rehse durchgeführt. Mein Dank für die gute Zusammenarbeit bei der Durchführung der Tests gilt meinem Kollegen Herrn U. Werner, Frau S. Leißring und Herrn M. Kühn.

3.1 Allgemeines

Die Blutgerinnung ist ein äußerst komplizierter Vorgang und läuft über eine Kette von enzymatischen Reaktionen ab, bei denen die Gerinnungsfaktoren durch Serin-Endopeptidasen in ihre aktiven Formen überführt werden.
Der Gerinnungsvorgang kann sowohl auf exogenem Weg (Extrinsic-System) als auch auf endogenem Weg (Intrincis-System) eingeleitet werden. Beide Wege laufen auf der Stufe der Aktivierung des Faktors X zusammen, wobei der endogene Ablauf wesentlich komplizierter verläuft. Der letzte Schritt der gemeinsamen Reaktionskette ist die Bildung des Fibrins aus Fibrinogen in Anwesenheit von Thrombin.
Die Aggregation der Thrombozyten ist mit der plasmatischen Gerinnung eng verknüpft und nimmt deshalb eine wichtige Stellung bei der Hämostase ein.
Eine große Anzahl von Gerinnungstests können zur Ermittlung der Ursachen eines gestörten Gerinnungsablaufs bzw. zur Wirksamkeitsprüfung bestimmter Substanzen durchgeführt werden.

In dieser Arbeit sollte der Einfluß der synthetisierten Verbindungen auf die Thrombozytenaggregation und die plasmatische Gerinnung untersucht werden. Im Vordergrund der pharmakologischen Prüfungen stand die Bestimmung der Thrombozytenaggregation in vitro. Außerdem wurden die Thromboplastinzeit nach Quick (TPZ) und die partielle Thromboplastinzeit (PTT) ermittelt.

3.2 Die Bestimmung der Thrombozytenaggregation

Die durch Collagen induzierte Plättchenaggregation wurde nach Born[76] in der von Seuter[77] modifizierten Weise bestimmt. Bei diesem Test wird mit Hilfe eines Photometers die Thrombozytenaggregation gemessen. Als Standardsubstanz wurde eine $4 \cdot 10^{-5}$ molare Acetylsalicylsäurelösung verwendet, und die Collagenkonzentration wurde so gewählt, daß die Aggregationshemmung durch diese Vergleichslösung gerade 100% betrug. Die zu untersuchenden Substanzen wurden entweder in Tris-Puffer*) oder zur besseren Löslichkeit in Hepes-Puffer**) gelöst.

*) Tris-Puffer: 6.1 g Tris-(hydroxymethyl)-methanamin, 0.7 g NaCl mit Aqua dest. lösen, auf 800 ml auffüllen, 0.2% Tween 80 zusetzen, auf pH = 7.4 einstellen und auf 1.00 l auffüllen.

**) Hepes-Puffer: 238.3 mg N-2-Hydroxymethyl-piperazin-N'-2-ethansulfonsäure in 1000 ml Aqua dest. lösen.

Die genaue Versuchsdurchführung und die verwendeten Geräte sind bei Ernst[8)] und Emisch[78)] ausführlich beschrieben worden. Die Testergebnisse sind in den Tabellen 29 bis 34 zu finden. Um die Ergebnisse besser vergleichen zu können, wurden zusätzlich noch die entsprechenden IC_{50}-Werte[79)] angegeben.

3.3 Bestimmung der Thromboplastinzeit (Quick-Wert) in vitro

Durch den Quick-Test werden alle Faktoren erfaßt, die bei der exogen induzierten Fibrinbildung eine Rolle spielen. Es wird deshalb auch als Gruppentest bezeichnet. Nach Zugabe von Gewebsthromboplastin und Ca^{2+}-Ionen zum Plasma entsteht über das extrinsische System aus Prothrombin Thrombin, welches aus Fibrinogen Fibrin freisetzt.

Gerät:	Coag-a-pet (Fa. Goedecke)	
Reagenzien:	Humancitratplasma	100 µl
	Testlösung in Tris-	
	bzw. Hepes-Puffer	25 µl
	Simplastin (Fa. Goedecke)	200 µl

Zum besseren Verständnis der Ergebnisauswertung wird der Quick-Test ausführlicher beschrieben. Zunächst ist eine Bezugskurve zu erstellen. Dazu wird die Thromboplastinzeit (TPZ) von Normalblut bestimmt, dann wird dieses immer weiter mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und die TPZ dieser verschiedenen Konzentrationen gemessen.

Wegen der geringer werdenden Konzentration der Gerinnungsfaktoren ist die TPZ des verdünnten Plasmas gegenüber der des Normalplasmas verlängert. In einem Koordinatensystem werden die Verdünnungen in % als Reziprokwerte auf der Abszisse und die Thromboplastinzeiten in Sekunden auf der Ordinate eingezeichnet. Durch die ermittelten Punkte wird eine Gerade gezogen. Jetzt kann der eigentliche Test durchgeführt werden. Die zu untersuchende Substanz liegt zunächst in einer Standardkonzentration von $4 \cdot 10^{-4}$ mol $\cdot$ l^{-1} im Plasma vor. Die TPZ wird bestimmt und mit Hilfe der Bezugskurve kann die Prothrombinkomplex-Aktivität in % der Norm abgelesen werden. Diese beträgt im "therapeutischen Bereich", z.B. bei der Cumarintherapie, 15% bis 25%[80]. Wir sahen eine Substanz als wirksam an, wenn ein Quick-Wert von < 25% erreicht werden konnte. Eine Verlängerung der Gerinnungszeit um etwa 10 s gegenüber dem Kontrollwert entspricht etwa diesem Quick-Wert. Da bei den meisten Aminen die Gerinnungszeiten bei einer Konzentration von $4 \cdot 10^{-4}$ mol $\cdot$ l^{-1} um mehr als 10 s verlängert waren (siehe Tabellen 29 bis 33), wurden diese auch in Konzentrationen von $2 \cdot 10^{-4}$ mol $\cdot$ l^{-1} und $1 \cdot 10^{-4}$ mol $\cdot$ l^{-1} und gegebenenfalls sogar noch in Konzentrationen von $0.5 \cdot 10^{-4}$ mol $\cdot$ l^{-1} und $0.25 \cdot 10^{-4}$ mol $\cdot$ l^{-1} getestet.

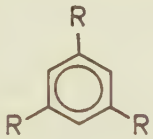
3.4 Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit (PTT)

Durch die Ermittlung der partiellen Thromboplastinzeit werden die am intravasalen Gerinnungssystem beteiligten Faktoren erfaßt. Aktiviertes Cephaloplastin, ein standardisiertes, flüssiges Phospholipid, löst die Gerinnung aus[81].

Gerät:	Coag-a-pet (Fa. Goedecke)	
Reagenzien:	Humancitratplasma	100 µl
	Testlösung in Tris- bzw. in Hepes-Puffer	25 µl
	Aktin (aktiviertes Cephaloplastin-Reagenz, Fa. Merz und Dade)	100 µl
	0.02 mol Calciumchloridlösung	100 µl

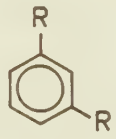
Es wurden nur die Substanzen diesem Test unterzogen, die bei der Quick-Wert-Bestimmung die Gerinnungszeiten deutlich verlängerten. Die zu untersuchenden Substanzen wurden zunächst bei der Standardkonzentration von $4 \cdot 10^{-4}$ mol $\cdot$ l^{-1} getestet. Bei guter Wirksamkeit wurden, wie bei der Bestimmung der Quick-Zeit (siehe Kapitel 3.3), die Konzentrationen stufenweise verringert. Die Einzelergebnisse wurden ebenfalls in die entsprechenden Tabellen aufgenommen.

Tab. 29: Gerinnungsphysiologische Ergebnisse der Amine **21a - c** und **22a - c**. Die Sekundenwerte geben die Abweichung von den Kontrollwerten an.
(→ = ungerinnbar, ∿ = Mittelwert)



21

$R = (CH_2)_2-NH-R^1 \cdot HCl$

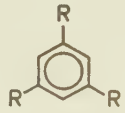


22

Nr.	R^1	Thrombozyten-aggregation $mol \cdot l^{-1}$	%	TPZ in vitro c in 10^{-4} $mol \cdot l^{-1}$	s	PTT c in 10^{-4} $mol \cdot l^{-1}$	s	$IC_{50} \cdot 10^{-5}$ $mol \cdot l^{-1}$
21a	$-(CH_2)_4-C_6H_5$	$7.5 \cdot 10^{-6}$ $3.75 \cdot 10^{-6}$	100 60	1 0.5 0.25	41.2 16.6 8.3	1 0.5	→ 11	0.34
21b	$-(CH_2)_4-$thienyl	$7.5 \cdot 10^{-6}$ $3.75 \cdot 10^{-6}$	100 80	4 2 1	18.9 8 4.6	1 0.5	→ 23.4	0.30
21c	$-(CH_2)_4-C_6H_3(OCH_3)_2$	$1.5 \cdot 10^{-5}$ $7.5 \cdot 10^{-6}$	100 60	1 0.5 0.25	13.4 8 5.6	2 1 0.5	→ ∿ 90 32.6	0.65
22a	$-(CH_2)_4-C_6H_5$	$1.5 \cdot 10^{-5}$ $7.5 \cdot 10^{-6}$	100 70	4 2	20.5 5.9	4 2	∿ 80 7.2	0.56
22b	$-(CH_2)_4-$thienyl	$1.5 \cdot 10^{-5}$ $7.5 \cdot 10^{-6}$	100 60	4 2 1	18.7 6.8 2.2	4 2	20.9 9.7	1.1
22c	$-(CH_2)_4-C_6H_4-OCH_3$	$3 \cdot 10^{-5}$ $1.5 \cdot 10^{-5}$	100 50	4 2 1	14.6 8.0 5.0	2 1	22.2 7.9	1.5

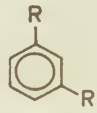
Tab. 30: Gerinnungsphysiologische Ergebnisse der Amine **23a - d** und **24a - d**. Die Sekundenwerte geben die Abweichung von den Kontrollwerten an.

(→ = ungerinnbar)

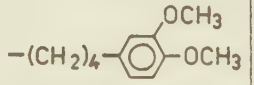
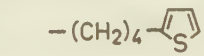
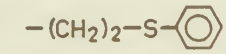
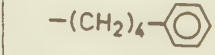
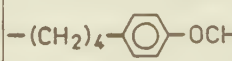
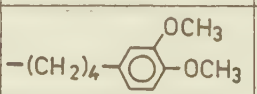
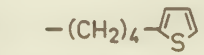
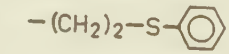


23

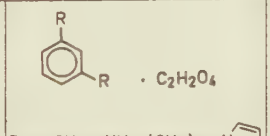
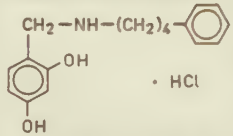
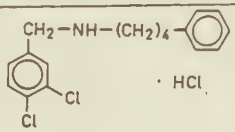
R = $H_2C-NH-R^1 \cdot HCl$



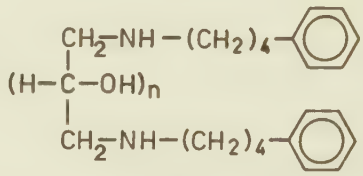
24

Nr.	R^1	Thrombozyten-aggregation $mol \cdot l^{-1}$	%	TPZ in vitro c in 10^{-4} $mol \cdot l^{-1}$	s	PTT c in 10^{-4} $mol \cdot l^{-1}$	s	$IC_{50} \cdot 10^{-5}$ $mol \cdot l^{-1}$
23a		$3.75 \cdot 10^{-6}$ $1.9 \cdot 10^{-6}$	100 0	4 2 1 0.5	37.4 19.6 10.2 5.7	0.25 0.125	11.3 1.2	0.26
23b		$1.5 \cdot 10^{-5}$ $7.5 \cdot 10^{-6}$	100 0	4 2 1 0.5 0.25	33.2 32.9 20.5 15.9 6.5	0.25 0.125	10.3 3.5	1.1
23c		$1.25 \cdot 10^{-4}$ $6.25 \cdot 10^{-5}$	100 60	4 2 1	21.1 9.9 6.3	4 2	35.1 7.9	5.3
23d		$3.75 \cdot 10^{-6}$ $1.9 \cdot 10^{-6}$	100 0	1 0.5	31.1 12.1	1 0.5	24 12	0.26
24a		$3 \cdot 10^{-5}$ $1.5 \cdot 10^{-5}$	100 60	4 2 1 0.5	33.3 18.3 9.9 3.5	4 2 1	→ 16.6 -	1.3
24b		$3 \cdot 10^{-5}$ $1.5 \cdot 10^{-5}$	100 0	4 2 1	6.2 1.9 0.2	4 2	21 5.1	2.1
24c		$3 \cdot 10^{-5}$ $1.5 \cdot 10^{-5}$	100 80	4 2 1	29.4 16.0 3.0	4 2	24.9 17.4	1.2
24d		$6.25 \cdot 10^{-5}$ $3 \cdot 10^{-5}$	100 0	4 2 1	9.6 5.0 2.3	4 2	5.3 1.2	3.7

Tab. 31: Gerinnungsphysiologische Ergebnisse der Amine **25, 26** und **27**. Die Sekundenwerte geben die Abweichung von den Kontrollwerten an.
(→ = ungerinnbar, ∿ = Mittelwert)

Nr.		Thrombozyten-aggregation		TPZ in vitro		PTT		IC_{50} · 10^{-5}
		c in 10^{-4} mol·l^{-1}	s	c in 10^{-4} mol·l^{-1}	s	c in 10^{-4} mol·l^{-1}	s	mol·l^{-1}
25	 R = $CH_2-NH-(CH_2)_3-N$ · $C_2H_2O_4$	$1.25 \cdot 10^{-4}$ $6.25 \cdot 10^{-5}$	100 80	4 2 1	11.2 7.5 3.6	4 2 1 0.5 0.25	→ ∿62.7 23.3 5.6 4.8	4.5
26	 · HCl	$5 \cdot 10^{-4}$	20	4	-	-	-	-
27	 · HCl	$5 \cdot 10^{-4}$	20	4	-	-	-	-

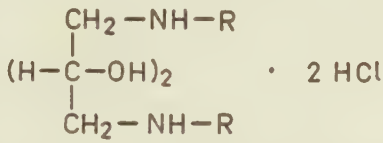
Tab. 32: Gerinnungsphysiologische Ergebnisse der Diamine **28 - 31**. Die Sekundenwerte geben die Abweichung von den Kontrollwerten an.

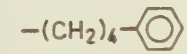
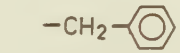
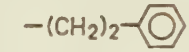
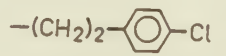
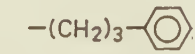
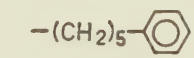


· 2 HCl

Nr.	n	Thrombozyten-aggregation $mol \cdot l^{-1}$	%	TPZ in vitro c in 10^{-4} $mol \cdot l^{-1}$	s	PTT c in 10^{-4} $mol \cdot l^{-1}$	s	$C_{50} \cdot 10^{-5}$ $mol \cdot l^{-1}$
28	1	$6.25 \cdot 10^{-5}$ $3 \cdot 10^{-5}$	100 80	4 2 1	11.4 5.3 1.9	4 2 1	32.4 8.7 1.9	2.3
29a	2	$1.5 \cdot 10^{-5}$ $7.5 \cdot 10^{-6}$	100 50	4 2 1	14.4 11.2 6.2	4 2	23.3 3.3	0.75
29b	2	$1.5 \cdot 10^{-5}$ $7.5 \cdot 10^{-6}$	100 60	4 2 1	13.8 7.4 5.2	4 2	29.2 3.0	0.65
29c	2	$1.5 \cdot 10^{-5}$ $7.5 \cdot 10^{-6}$	100 50	4 2	8.9 -	4 2	29.6 6.1	0.75
30	3	$1.5 \cdot 10^{-5}$ $7.5 \cdot 10^{-6}$	100 -	4 2 1	21.3 10.7 5.9	4 2 1	14.5 2.8 1	1.1
31	4	$3 \cdot 10^{-5}$ $1.5 \cdot 10^{-5}$	100 60	4 2 1	10.9 6.6 4.0	2 1	12.9 4.1	1.3

Tab. 33: Gerinnungsphysiologische Ergebnisse der Diamine **29a** und **32a - m**. Die Sekundenwerte geben die Abweichung von den Kontrollwerten an. (→ = ungerinnbar)

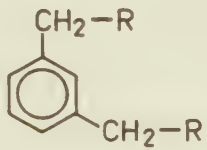


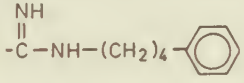
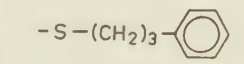
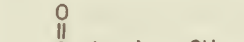
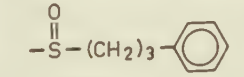
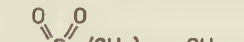
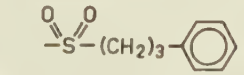
Nr.	R	Thrombozyten-aggregation mol·l^{-1}	%	TPZ in vitro c in 10^{-4} mol·l^{-1}	s	PTT c in 10^{-4} mol·l^{-1}	s	IC_{50}· 10^{-5} mol·l^{-1}
29a		$1.5\cdot10^{-5}$ $7.5\cdot10^{-6}$	100 50	4 2 1	14.4 11.2 6.2	4 2	23.3 3.3	0.75
32a		$2.5\cdot10^{-4}$ $1.25\cdot10^{-4}$	100 80	4 2 1	- - -	-	-	9.5
32b		$6.25\cdot10^{-5}$ $3\cdot10^{-5}$	100 50	4 2 1	1.1 - -	-	-	3
32c		$1.5\cdot10^{-5}$ $7.5\cdot10^{-6}$	100 40	4 2 1	30.6 13.5 1.4	4 2	16.3 0.4	1
32d		$1.5\cdot10^{-5}$ $7.5\cdot10^{-6}$	100 50	4 2 1	5.6 2.8 1.3	4 2	10.7 1.5	0.75
32e		$1.5\cdot10^{-5}$ $7.5\cdot10^{-6}$	100 70	4 2 1 0.5	40.0 20.7 10.1 4.3	4 2 1	→ 21.3 -	0.56

noch Tab. 33:

Nr.	R	Thrombozyten-aggregation $mol \cdot l^{-1}$	%	TPZ in vitro c in 10^{-4} $mol \cdot l^{-1}$	s	PTT c in 10^{-4} $mol \cdot l^{-1}$	s	$IC_{50} \cdot 10^{-5}$ $mol \cdot l^{-1}$
32f	$-(CH_2)_4-C_6H_4-OCH_3$	$1.5 \cdot 10^{-5}$	100	4	15.9	2	7.0	1.05
				2	8.1			
		$7.5 \cdot 10^{-6}$	30	1	5.0	1	-	
				0.5	3.2			
32g	$-(CH_2)_4-C_6H_3(OCH_3)_2$	$3 \cdot 10^{-5}$	100	4	3.6			1.95
				2	1.3	-	-	
		$1.5 \cdot 10^{-5}$	25	1	0.1			
32h	$-(CH_2)_2-S-C_6H_5$	$1.25 \cdot 10^{-4}$	100	4	7.1			
				2	3.3	-	-	4.5
		$6.25 \cdot 10^{-5}$	80	1	0.7			
32i	$-(CH_2)_4-C_4H_3S$	$1.5 \cdot 10^{-5}$	100	4	10.4	4	2.2	0.75
				2	6.0	2	0.5	
		$7.5 \cdot 10^{-6}$	50	1	1.5			
32j	$-(CH_2)_4-C_{10}H_7$	$3 \cdot 10^{-5}$	100	4	3.1			
				2	2.6	-	-	1.3
		$1.5 \cdot 10^{-5}$	60	1	-			
32k	$-(CH_2)_3-CH_3$	$6.25 \cdot 10^{-5}$	100					
		$3 \cdot 10^{-5}$	70	4	-	-	-	2.5
32l	$-(CH_2)_5-CH_3$	$1.5 \cdot 10^{-5}$	100	4	2.6			
				2	1.9	-	-	0.85
		$7.5 \cdot 10^{-6}$	40	1	-			
32m	$-(CH_2)_7-CH_3$	$1.5 \cdot 10^{-5}$	100	4	43.1	2	19.6	0.75
				2	19.7			
		$7.5 \cdot 10^{-6}$	50	1	7.5	5	5.5	
				0.5	2.4			

Tab. 34: Gerinnungsphysiologische Ergebnisse von **33**, **34a - b**, **35a - b** und **36a - b**. Die Sekundenwerte geben die Abweichung von den Kontrollwerten an.



Nr.	R	Thrombozyten-aggregation mol·l^{-1}	%	TPZ in vitro c in 10^{-4} mol·l^{-1}	s	PTT c in 10^{-4} mol·l^{-1}	s
33		$6.25 \cdot 10^{-5}$ $3 \cdot 10^{-5}$ $IC_{50}=3 \cdot 10^{-5}$	100 50	4 2 1 0.5	20.0 15.0 9.3 4.7	1 0.5	19.5 12.2
34a		$5 \cdot 10^{-4}$	40	4	-	-	-
34b		$5 \cdot 10^{-4}$	20	4	-	-	-
35a		$5 \cdot 10^{-4}$	40	4	-	-	-
35b		$5 \cdot 10^{-4}$	-	4	-	-	-
36a		$5 \cdot 10^{-4}$	30	4	-	-	-
36b		$5 \cdot 10^{-4}$	-	4	-	-	-

3.5 Diskussion der gerinnungsphysiologischen Untersuchungen

Die Tri- bzw. Diamine mit einem aromatischen Zentrum **21a - c**, **22a - c**, **23a - c**, **24a - d** und **25** (Tabellen 29, 30 und 31) zeigten durchweg eine ausgeprägte Hemmung der Thrombozytenaggregation. Die zur Aggregationshemmung nötigen Konzentrationen liegen bei fast allen Verbindungen unter der für die Standardsubstanz Acetylsalicylsäure erforderlichen Konzentrationen ($5 \cdot 10^{-5}$ mol $\cdot$ l^{-1}). Die dreifach substituierten Verbindungen zeigten oft eine bessere Wirkung als die zweifach substituierten. So hemmte **21a** bei einer Konzentration von $7.5 \cdot 10^{-6}$ mol $\cdot$ l^{-1} die Thrombozytenaggregation zu 100%, dagegen vermochte **22a**, das zu **21a** analoge Diamin, in dieser Konzentration die Aggregation nur noch zu 70% zu hemmen. Auch bei den Aminen **21b** (IC_{50} = $0.3 \cdot 10^{-5}$ mol $\cdot$ l^{-1}) und **22b** (IC_{50} = $1.1 \cdot 10^{-5}$ mol $\cdot$ l^{-1}) läßt sich ein Wirkungsabfall vom Triamin zum Diamin feststellen.
Der Abstand vom aromatischen Zentrum zur Aminfunktion scheint nur einen mäßigen und uneinheitlichen Einfluß auf die Wirkung zu haben. Die Verbindungen **21b** und **22c** mit zwei CH_2-Gruppen zwischen dem Stammaromaten und der Aminfunktion wirken etwas besser als **23b** und **24a**, bei denen nur eine CH_2-Gruppe die Aminfunktion vom Stammaromaten trennt. Andererseits ist **23a** mit einer Methylengruppe deutlich besser wirksam als **21c** mit zwei Methylengruppen zwischen Stickstoffatom und Stammaromaten.
Der Einfluß der verschiedenen aromatischen Substituenten am Ende der Seitenkette auf die Thrombozytenaggregation konnte nicht eindeutig geklärt werden. Ein Ersatz des

Phenylrings bei den Verbindungen **21a** und **22a** durch einen quasiaromatischen Thiophenring (**21b** und **22b**) war ohne Wirkungsverlust möglich. Die zusätzliche Substitution des Phenylrings durch Methoxygruppen jedoch, führte zumindest bei den Aminen **21c** (Dimethoxyphenylrest) und **22c** (Methoxyphenylrest), zu einer Abschwächung der Wirkung um etwa die Hälfte.

Dagegen zeigte das Triamin **23a** (Dimethoxyphenylrest) die gleiche Wirkung wie **23d** (Phenylrest)[82] und auch eine bessere Wirkung als **23b**, das je einen Thiophenring an den Kettenenden trägt. Die Substanzen **24a**, **24b** und **24c** zeigten, trotz verschiedener aromatischer Substituenten, eine vergleichbare Wirkung, d.h. alle drei Verbindungen hemmten bis zu einer Konzentration von $3 \cdot 10^{-5}$ mol $\cdot$ l^{-1} die Thrombozytenaggregation noch zu 100%. Wichtiger für die gute Wirkung scheint die Länge der aliphatischen Seitenkette zwischen der Aminfunktion und dem aromatischen Substituenten zu sein, denn die Verbindungen **23c** und **24d**, deren Kette nur aus zwei CH_2-Gruppen und einem Schwefelatom besteht und die Verbindung **25** mit nur drei CH_2-Gruppen, wirkten deutlich schwächer als die Amine mit vier CH_2-Gruppen. Auch Ernst[8] und Werner[10] konnten eine deutliche Wirkungsverschlechterung bei einer Verkürzung der Kohlenstoffkette zwischen dem Stickstoffatom und dem aromatischen Rest feststellen.

Von den obengenannten Aminen wurde außerdem die Thromboplastinzeit bestimmt. Alle Verbindungen, mit Ausnahme von **24b** und **24d**, zeigten in der Standardkonzentration von $4 \cdot 10^{-4}$ mol $\cdot$ l^{-1} eine Verlängerung der plasmatischen Gerinnungszeit

von mindestens 15 s gegenüber dem Kontrollwert, was einer Wirkung im "therapeutischen Bereich" entspricht (siehe Kapitel 3.3). Oft konnte bei Konzentrationen von $1 \cdot 10^{-4}$ mol $\cdot$ l^{-1} noch eine deutliche Zeitverlängerung festgestellt werden.

Die Amine zeigten außerdem alle eine erhöhte partielle Thromboplastinzeit. Die Ergebnisse der TPZ- und PTT-Bestimmungen stehen meist in Korrelation zueinander. Substanzen also, die eine starke Verlängerung der Gerinnungszeit beim Quicktest bewirkten, zeigten auch beim PTT-Test eine starke Wirkung, z.B. **21c**. Umgekehrt stellten wir bei Verbindungen mit kurzen "Quick-Zeiten" auch wenig verlängert partielle Thromboplastinzeiten fest, z.B. bei **24d**.

Durch das Zusammentreffen von aggregationshemmenden und gerinnungshemmenden Eigenschaften hat diese Substanzklasse ein neuartiges Wirkungsprofil.

Um festzustellen, ob sich bei Ersatz der Aminfunktion im Molekül durch eine stärker basische Amidinfunktion die antikoagulierende Wirkung in vitro noch steigern läßt, wurde die Substanz **33** (Tabelle 34) hergestellt. Diese Verbindung hemmte jedoch nur bis zu einer Konzentration von $6.25 \cdot 10^{-5}$ mol $\cdot$ l^{-1} ($IC_{50} = 3 \cdot 10^{-5}$ mol $\cdot$ l^{-1}) die Thrombozytenaggregation zu 100%. Die Wirkungsstärke des Amidins liegt somit weit unter der des strukturanalogen Diamins **22a** ($IC_{50} = 0.56 \cdot 10^{-5}$ mol $\cdot$ l^{-1}). Der Einfluß der Verbindung **33** auf die plasmatische Gerinnung ist mit dem der Amine zu vergleichen, ebenso ihre schlechte Wasserlöslichkeit (vgl. Tabelle 35). Da also das Amidin gegenüber den Aminen keinerlei Vorzüge bietet, wurde auf die Herstellung weiterer Amidine verzichtet.

Im Laufe der vorliegenden Arbeit führte Buck[11] Tierversuche mit ^{131}I-markierten Aminen durch, um die Verteilung dieser Substanzen in den Organen, Geweben und Körperflüssigkeiten zu untersuchen. Er konnte feststellen, daß die Amine, die eine ähnliche Struktur wie die von mir synthetisierten Verbindungen hatten, nach oraler Gabe nur unzureichend resorbiert wurden und führte dies auf die schlechte Wasserlöslichkeit und die große Lipophilie dieser Substanzen zurück. Zunächst wurde deshalb versucht, durch Einführung hydrophiler Gruppen am Stammaromaten eine verbesserte Löslichkeit zu erreichen. Als Prototyp wurde das leicht zugängliche Monoamin **26** hergestellt, da in erster Linie die Wasserlöslichkeit geprüft werden sollte. Leider erfüllten sich unsere Erwartungen nicht, denn die Verbindung **26** zeigte gegenüber den bisher synthetisierten Aminen keine bessere Löslichkeit in Wasser (siehe Tabelle 35).

Wie Ernst[8], Carstensen[9] und Werner[10] zeigen konnten, ist ein aromatisches Zentrum im Molekül für die Wirkung einer Substanz nicht unbedingt essentiell. Es sollte nachfolgend überprüft werden, ob bei Verbindungen mit einem hydrophilen aliphatischen Zentrum eine gute Löslichkeit mit einer guten antikoagulierenden Wirkung einhergeht.

Über das entsprechende Weinsäurediamid wurde zunächst 1,4-Bis-(4-phenylbutylamino)-butan-2,3-diol (**29a**) in seiner rechtsdrehenden Form synthetisiert und getestet. Diese Substanz kann gut mit **22a** verglichen werden, da beide Verbindungen die gleichen Substituenten tragen und sich nur in ihrem Zentrum voneinander unterscheiden. Wie man der Tabelle **35** entnehmen kann, ist die Substanz **29a** fast um eine Zehner-

potenz besser in Wasser löslich als **22a**. Auch bezüglich ihrer Wirkung auf die Hemmung der Thrombozytenaggregation steht die Verbindung **29a** (Tabelle 32) der Substanz **22a** nicht nach, beide hemmen die Aggregation in einer Konzentration von $1.5 \cdot 10^{-5}$ mol $\cdot$ l^{-1} zu 100%. Von der Verbindung **29a** wurden auch TPZ und PTT bestimmt. Bei beiden Tests waren die Gerinnungszeiten gegenüber dem Kontrollwert verlängert, bei TPZ um 14.4 s und bei PTT um 23.3 s. Substanz **22a** zeigte etwas längere Gerinnungszeiten (vgl. Tabelle 29).

Die linksdrehende Form (**29b**) und die meso-Form (**29c**) wurden ebenfalls auf ihre gerinnungsphysiologische Wirkung hin untersucht. Die Meßergebnisse zeigen im Vergleich zu denen von **29a** keine nennenswerten Unterschiede (Tabelle 32).

Schließlich wurde die Anzahl der Hydroxylgruppen variiert. Substanz **28** hat in ihrem Molekül als Zentrum nur eine CH-OH-Gruppe und zeigte in Bezug auf die Hemmung der Thrombozytenaggregation eine deutlich schlechtere Wirkung als die Verbindungen **29a - c**. Die Ergebnisse bei der Quickwert- und PTT-Bestimmung sind mit den bei **29a - c** gefundenen Werten vergleichbar.

Um zu prüfen, ob durch eine vermehrte Anzahl von CH-OH-Gruppen im Molekül die Löslichkeit noch weiter zu verbessern wäre, wurden die Verbindungen **30** und **31** hergestellt, die drei bzw. vier hydrophile Gruppen besitzen. Die Vergrößerung des Abstandes zwischen den beiden Aminfunktionen von vier auf sechs Kohlenstoffatome sollte dabei nach Untersuchungen von Ernst[8] die gerinnungsphysiologische Wirkung nicht nachteilig beeinflussen.

Anschließend wurden von den Substanzen **28** bis **31** Löslichkeitsbestimmungen durchgeführt, um die hydrophilste Verbindung zu ermitteln. Bei allen Aminen, deren Löslichkeit bestimmt wurde (vgl. Tabelle 35), wurde folgendermaßen verfahren: die Substanzen wurden genau abgewogen, und mit einer Mikropipette wurden jeweils 0.1 ml Aqua bidest. zugegeben. Der Ansatz kam nach jeder Wasserzugabe 10 Min. ins Ultraschallbad, und dieser Vorgang wurde so lange wiederholt, bis die Substanz gerade gelöst war. Die Lösung wurde dann 24 h bei Raumtemperatur belassen, um ein Auskristallisieren der möglicherweise übersättigten Lösung feststellen zu können[83]. Die Ergebnisse der Löslichkeitsbestimmungen sind in Tabelle 35 aufgeführt.

Tab. 35: Ergebnisse der Löslichkeitsbestimmungen einiger Amine

Substanz-Nr.	Löslichkeit in Wasser (mmol · l^{-1})	$(CH\text{-}OH)_n$
21	2.0	-
21b	0.5	-
22a	1.0	-
26	1.0	-
27	0.1	-
28	5.8	1
29a	8.7	2
29b	8.7	2
29c	7.3	2

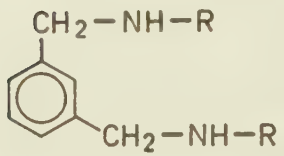
noch Tabelle 35

Substanz-Nr.	Löslichkeit in Wasser ($mmol \cdot l^{-1}$)	$(CH\text{-}OH)_n$
30	10.0	3
31	6.4	4
321	55.0	2
32m	8.0	2
33	0.3	-

Erwartungsgemäß lösen sich die hydrophilen Verbindungen **28** bis **31** wesentlich besser als die Amine mit einem aromatischen Zentrum. Die Verbindung **30** war nur unbedeutend besser löslich als **29a - c**. Deshalb wählten wir wegen der besten Zugänglichkeit die Verbindung **29a** als Prototyp aus, bei der durch einen Mindestabstand von vier Kohlenstoffatomen zwischen den Aminfunktionen auch eine optimale Wirkung gewährleistet war. Es wurden eine Reihe von Substanzen mit unterschiedlicher N-Substitution synthetisiert. Als Substituenten wurden u.a. die Reste gewählt, die auch schon bei den Aminen mit einem aromatischen Zentrum eingesetzt wurden, und sich bezüglich der Thrombozytenaggregationshemmung bewährt hatten. Wir hofften dadurch, eine noch stärker wirkende Substanz zu finden. Außerdem wurde die Kettenlänge variiert, um früher gewonnene Erkenntnisse zu untermauern. Die Ergebnisse der gerinnnungsphysiologischen Prüfungen der Substanzen **32a - m** sind in der Tabelle 33 aufgeführt. Hier ist auch der Prototyp **29a** zum besseren Vergleich nochmals mit aufgenommen.

Die Amine mit kurzen Ketten **32a**, **32b** und **32h** zeigten wie erwartet eine schlechtere Wirkung als die Substanzen mit längeren Ketten. Die Verbindung **32c**, die statt eines Phenylrestes (**32b**, $IC_{50} = 3 \cdot 10^{-5}$ mol $\cdot$ l^{-1}) einen lipophileren 4-Chlorphenylrest trägt, wirkte von den kurzkettigen Diaminen am besten ($IC_{50} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ mol $\cdot$ l^{-1}). Verbindung **32d** zeigte die gleiche Wirkung wie die Stammverbindung **29a**, obwohl diese eine um eine CH_2-Gruppe längere Kette besitzt. Die beste Wirkung aller Substanzen vom Typ **29** zeigte die Verbindung **32e**, die fünf CH_2-Gruppen zwischen der Aminfunktion und dem aromatischen System besitzt (70% Hemmung bei einer Endkonzentration im Plasma von $7.5 \cdot 10^{-6}$ mol $\cdot$ l^{-1} $\hat{=}$ $IC_{50} = 0.56 \cdot 10^{-5}$ mol $\cdot$ l^{-1}). Aufgrund früherer Erkenntnisse[8, 10] ist mit weiterer Kettenverlängerung die Wirkung nicht mehr zu steigern, deshalb wurde auf die Herstellung von Substanzen mit einer noch größeren Anzahl von CH_2-Gruppen zwischen den Stickstoffatomen und dem aromatischen Rest verzichtet.
Bei Ersatz des Phenylringes durch einen Thiophenring tritt auch hier keine Wirkungsänderung ein, jedoch verschlechtert sich die Wirkung bei Ersatz des Phenylringes durch ein größeres aromatisches System (Naphthylrest). Die IC_{50} von **32j** ist fast um das Doppelte größer als die IC_{50} der Stammverbindung **29a**.
Die Einführung von Methoxygruppen am Phenylrest wirkte sich ebenfalls nachteilig auf die gerinnungsphysiologische Aktivität aus. Die Substanz **32g** mit zwei Methoxygruppen wirkte schlechter ($IC_{50} = 1.95 \cdot 10^{-5}$ mol $\cdot$ l^{-1}) als **32f** ($IC_{50} = 1.05 \cdot 10^{-5}$ mol $\cdot$ l^{-1}), die nur eine Methoxygruppe am Phenylring trägt.

Von Rehse et al.[84] wurden Diamine vom Typ **37** synthetisiert und deren Wirkung auf die Thrombozytenaggregation getestet. Alle Verbindungen erwiesen sich als unwirksam.



R = $(CH_2)_3-CH_3$
R = $(CH_2)_7-CH_3$
R = $(CH_2)_{15}-CH_3$
R = $(CH_2)_{17}-CH_3$
R = $(CH_2)_{11}-CH_3$

37

Es sollte nun geprüft werden, ob sich die Verwendung von langen aliphatischen Substituenten auch im Verbindungstyp **29** nachteilig auf die Hemmung der Thrombozytenaggregation in vitro auswirkt. Die gerinnungsphysiologischen Ergebnisse der Verbindung **32k - m** waren überraschend. Die Substanzen **32l** und **32m** zeigten die gleiche Wirkungsstärke wie die Stammverbindung **29a**. Bei **32k**, mit seiner kürzeren aliphatischen Kette, war die Wirkung wieder etwas abgeschwächt. Die Substanz **32l** war von allen Verbindungen deren Löslichkeit bestimmt wurde am besten in Wasser löslich und zwar noch in einer Konzentration von $5.5 \cdot 10^{-2}$ mol $\cdot$ l^{-1}. Durch die fehlenden Aromaten im Molekül haben die Verbindungen **32l - m** möglicherweise andere toxikologische Eigenschaften.
Von den Substanzen des Verbindungstyps **29** zeigten **32c, 32e, 32f** und **32m** eine verlängerte TPZ- und PTT-Zeit.

Am Ende dieser Arbeit sollte noch überprüft werden, ob die Stickstoffunktion in den von mir synthetisierten Verbindungen durch andere funktionelle Gruppen, z.B. durch Schwefel bzw. dessen oxidierte Formen, ersetzbar ist. Wie die Ergebnisse in der Tabelle 34 zeigen, hemmen diese Verbindungen die Thrombozytenaggregation bei der stärksten verwendeten Konzentration von $5 \cdot 10^{-4}$ mol $\cdot$ l^{-1} höchstens zu 40% und können somit als wirkungslos betrachtet werden. Die Aminfunktion scheint also für die gerinnungsphysiologische Wirkung strukturanaloger Verbindungen essentiell sein.

4. EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Angaben und benutzte Geräte

Schmelzpunkte: Mettler FP-1 (unkorrigiert),
Temperaturanstieg 2°C pro Minute

Elementaranalysen: Perkin-Elmer Elementaranalysator 240 B

IR-Spektren: Perkin-Elmer Spektralphotometer 297 und
Perkin-Elmer 1420 Ratio Recording
Infrared Spectrophotometer

^{1}H-NMR-Spektren: Bruker-Geräte WP-60 und WM-250 in den angegebenen Lösungsmitteln; die Angabe der chemischen Verschiebung erfolgt in ppm nach der δ_{TMS}-Skala.
Die Resonanzsignale werden wie folgt angegeben:
s = Singulett, bs = breites Singulett,
d = Dublett, dd = Doppeldublett,
t = Triplett, dt = Doppeltriplett
m = Multiplett

Massen-Spektren: EI-MS: CH-7A-Varian MAT (70 eV) und
CH-5D-Varian MAT (80 eV)
(+)-FAB-MS: CH-5D-Varian MAT
(Xenon, Lösungsmittel: Glycerin/DMSO)

Dünnschichtchromatographie:

DC-Alufolien Kieselgel 60 F_{254} (Merck, Art.-Nr. 5554)

Fließmittel: Chloroform/Ethanol (7 + 3)

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der analytischen Abteilung des Pharmazeutischen Instituts der Freien Universität Berlin Frau G. Dreke, Frau D. Ebert, Frau A. Siebenbaum, den Herren G. Grelbig, D. Grunow, K. Hilgenfeld, K. Leitzow, J. Lindemann, R. Rosenow und Frau U. Ostwald vom Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin danke ich für die Aufnahme der Spektren und für die freundliche Zusammenarbeit.

Darstellung von 4-(2-Thienyl)-butylamin-hydrochlorid

10.0 g (60 mmol) 4-(2-Thienyl)-buttersäure werden mit 14 g (120 mmol) Thionylchlorid 1 h unter Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wird durch Destillation entfernt, das entstandene Säurechlorid in 100 ml 20%ige Ammoniaklösung gegeben und 1 h gerührt. Der entstandene Niederschlag kann mit Wasser umkristallisiert werden. Nach sorgfältigem Trocknen werden 5.0 g (30 mmol) 4-(2-Thienyl)-buttersäureamid zu einer 60 mmolaren $LiAlH_4$-Suspension in 200 ml wasserfreiem Ether gegeben. Nach vierstündigem Kochen unter Rückfluß ist die Reaktion beendet. Man zerstört das überschüssige $LiAlH_4$ vorsichtig mit Wasser (Eisbad), trennt den Niederschlag ab und wäscht ihn mehrmals mit Ether. Nach dem Trocknen des Lösungsmittels wird die Lösung eingeengt, und das Amin wird durch Zugabe von etherischer HCl gefällt.

Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 163°, Ausb. 85 % d. Th. - $C_8H_{13}NS \cdot HCl$ (191.7) Ber. C 50.1 H 7.36 N 7.3, Gef. C 50.0 H 7.31 N 7.1. - IR ($CHCl_3$, "freies" Amin): 3380, 3150, 2940, 2860, 1670, 1580, 1450, 1090, 850, 820, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250 MHz/$CDCl_3$, "freies" Amin): δ (ppm) = 7.11 (dd, J = 5/1 Hz, 1H, H-5-thienyl), 6.90 (dd, J = 5/3 Hz, 1H, H-4-thienyl.) 6.78 (dd, J = 3/1 Hz, 1H, H-3-thienyl.), 2.84 (m, 2H, $\underline{CH_2}$-NH_2), 2.71 (t, 2H, thienyl-$\underline{CH_2}$), 1.68 (m, 2H, H-2), 1.51 (m, 2H, H-3), 1.40 (bs, 2H, $N\underline{H_2}$, autauschb.). - MS (70 eV, 120°): m/z = 155 (15%, M^+), 139 (17), 138 (41), 111 (23), 110 (55), 97 (100), 85 (33), 72 (14), 71 (14), 70 (39), 59 (21), 58 (21), 45 (12).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung **9a - d** und **10a - c**

In 150 ml trockenem Benzol werden 60 mmol (**9 a-d**) bzw. 40 mmol (**10a-c**) des entsprechenden Amins gelöst, 12 g bzw. 8 g wasserfreies Natriumcarbonat hinzugefügt und kräftig gerührt. Dazu werden langsam 20 mmol Benzol-1,3,5-triessigsäuretrichlorid[14] (**9 a-d**) oder Benzol-1,3-diessigsäuredichlorid[14] (**10 a-c**) getropft, die vorher in etwa 200 ml Benzol gelöst wurden. Anschließend gibt man weitere 12 g bzw. 8 g Natriumcarbonat hinzu und erhitzt 10 h unter Rückfluß. Dann wird vom Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

N,N',N''-Tris-(4-phenylbutyl)-benzol-1,3,5-triacetamid (**9a**)

Aus 2.9 g 4-Phenylbutylamin und 2.0 g Benzol-1,3,5-triessigsäuretrichlorid. Farblose Kristalle (Ethanol/H_2O), Schmp. 169°, Ausb. 65% d. Th. - $C_{42}H_{51}N_3O_3$ (645.9) Ber. C 78.1 H 7.96 N 6.5 Gef. C 78.0 H 8.04 N 6.5. - IR(KBr): 3290, 3070, 3020, 2920, 2850, 1640, 1600, 1540, 1490, 1450, 1340, 1250, 1170, 1030, 960, 860, 740, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (60 MHz/$CDCl_3$): δ (ppm) = 7.20 (s, 15H, aromat.), 7.03 (s, 3H, aromat.), 5.4 - 5.7 (m, 3H, NH, austauschbar), 3.45 (s, 6H, Ph-$C\underline{H}_2$-CO), 3.21 (m, 6H, NH-$C\underline{H}_2$), 2.59 (m, 6H, Ph-$C\underline{H}_2$), 1.52 (m, 12H, $C\underline{H}_2$-$C\underline{H}_2$). - MS (70 eV, 220°): m/z = 645 (7%, M^+), 554 (2), 497 (3), 471 (10), 470 (30), 321 (11), 295 (5), 176 (13), 162 (47), 161 (15), 150 (39), 149 (13), 132 (12), 131 (20), 119 (14), 118 (15), 117 (30), 115 (32), 105 (26), 104 (30), 103 (12), 92 (16), 91 (100), 83 (10), 81 (11), 77 (26), 65 (37), 51 (12).

N,N',N''-Tris-[4-(2-thienyl)-butyl]-benzol-1,3,5-triacetamid (**9b**)

Aus 3 g 4-(2-Thienyl)-butylamin und 2,0 g Benzol-1,3,5-triessigsäuretrichlorid. Farblose Kristalle (Aceton), Schmp. 159°, Ausb. 54% d. Th. - $C_{36}H_{45}N_3S_3O_3$ (663.9) Ber. C 65.1 H 6.83 N 6.3 Gef. C 64.9 H 6.87 N 6.4. - IR (KBr): 3300, 3070, 2930, 2860, 1640, 1600, 1540, 1460, 1440, 1340, 1250, 1170, 1030, 950, 850, 820, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250 MHz/$CDCl_3$): δ (ppm) = 7.10 (dd, J = 5/1 Hz, 3H, H-5-thienyl), 7.03 (s, 3H, aromatisch), 6.90 (dd, J = 5/3 Hz, 3H, H-4-thienyl), 6.75 (dd, J = 3/1 Hz, 3H, H-3-thienyl), 5.76 (t, 3H, NH, austauschbar), 3.49 (s, 6H, Ar-$C\underline{H}_2$-CO), 3.21 (dt, 6H, NH-$C\underline{H}_2$), 2.80 (t, 6H, thienyl -$C\underline{H}_2$), 1.48 - 1.69 (m, 12H, $C\underline{H}_2$-$C\underline{H}_2$). - MS (70 eV, 250°): m/z = 663 (14%, M^+), 566 (2), 509 (5), 482 (7), 301 (4), 182 (13), 156 (29), 155 (12), 154 (20), 139 (30), 138 (43), 137 (21), 136 (21), 110 (30), 105 (16), 97 (100), 70 (14), 56 (18), 45 (27), 44 (18).

N,N',N''-Tris-[4-(3,4-dimethoxyphenyl)-butyl]-benzol-1,3,5-triacetamid (**9c**)

Aus 7.6 g 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-butylamin und 3.7 g Benzol-1,3,5-triessigsäuretrichlorid. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 130°, Ausb. 60% d. Th. - $C_{48}H_{63}N_3O_9$ (826.1) Ber. C 69.8 H 7.69 N 5.1 Gef. C 69.6 H 7.42 N 5.2. - IR (KBr): 3290, 3060, 2920, 2850, 1640, 1600, 1570, 1540, 1520, 1450, 1410, 1330, 1260, 1230, 1150, 1020, 840, 800, 760 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250 MHz/$CDCl_3$): δ (ppm) = 7.02 (s, 3H, aromat.), 6.78 (d, J = 8.5 Hz, 3H, H-5',aromat.), 6.68 (bs, 6H, H-2', H-6', aromatisch), 5.84 (bt, 3H, NH, austauschbar), 3.84 (s, 18H, $OC\underline{H}_3$), 3.44 (s, 6H, Ph-$C\underline{H}_2$-CO), 3.21 (dt, 6H, NH-$C\underline{H}_2$), 2.55 (t, 6H, Ar-$C\underline{H}_2$), 1.55 (m, 12H, $C\underline{H}_2$-$C\underline{H}_2$).

- MS (80 eV, 80°): m/z = 825 (21%, M^{+}), 617 (2), 590 (3), 439 (10), 236 (5), 209 (7), 192 (10), 191 (11), 164 (20), 152 (14), 151 (100), 44 (20).

N,N',N''-Tris-[4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-butyl]-benzol-1,3,5-triacetamid (**9d**)

Aus 3.2 g 4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-butylamin und 1.4 g Benzol-1,3,5-triessigsäuretrichlorid. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 139°, Ausb. 55% d. Th. - $C_{51}H_{69}N_3O_{12}$ (916,1) Ber. C 66.9 H 7.59 N 4.6 Gef. C 66.6 H 7.57 N 4.4. - IR (KBr): 3400, 3290, 3060, 2920, 2850, 1640, 1580, 1540, 1500, 1450, 1410, 1330, 1230, 1170, 1120, 1010, 820, 770, 730. - ^{1}H-NMR (250-MHz/$CDCl_3$): δ (ppm) = 6.99 (s, 3H, aromat.), 6.38 (s, 6H, H-2', H-6', aromat.), 5.9 (m, 3H, NH, austauschbar), 3.82 (d, 27H, OCH_3), 3.42 (s, 6H, Ar-CH_2-CO), 3.23 (dt, 6H, NH-CH_2), 2.54 (t, 6H, Ar-CH_2), 1.55 (m, 12H, CH_2-CH_2). - MS (70 eV, 180°): m/z = 915 (5%, M^{+}), 650 (29), 651 (11), 385 (4), 266 (14), 265 (11), 239 (23), 222 (24), 221 (47), 220 (22), 207 (30), 194 (22), 192 (23), 191 (42), 190 (62), 181 (100), 167 (25), 145 (23), 121 (17), 115 (20), 105 (26), 91 (38), 70 (37), 77 (26), 65 (16), 44 (61).

N,N'-Bis-(4-phenylbutyl)-benzol-1,3-diacetamid (**10a**)

Aus 7.7 g 4-Phenylbutylamin und 6.0 g Benzol-1,3-diessigsäuredichlorid. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 121°, Ausb. 52% d. Th. - $C_{30}H_{36}N_2O_2$ (456,6) Ber. C 78.9 H 7.95 N 6.1 Gef. C 78.7 H 7.98 N 6.0. - IR (KBr): 3290, 3050, 3020, 2930, 2850, 1635, 1600, 1580, 1540, 1490, 1450, 1340, 1250, 1170, 1030, 950, 740, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/$CDCl_3$): δ (ppm) = 7.18 - 7.35 (m, 14H, aromat.), 5.51 (m, 2H, NH, austauschbar), 3.50 (s, 4H,

Ph-C$\underline{H}_2$-CO), 3.21 (dt, 4H, NH-C$\underline{H}_2$), 2.59 (t, 4H, PH'-C$\underline{H}_2$), 1.52 (m, 8H, C$\underline{H}_2$-C$\underline{H}_2$). - MS (70 eV, 160°): m/z = 456 (23%, M^+), 365 (6), 308 (8), 307 (13), 281 (44), 176 (25), 150 (18), 149 (9), 132 (10), 131 (17), 106 (17), 105 (22), 104 (24), 91 (100), 58 (27), 43 (72).

N,N'-Bis-[4-(2-thienyl)-butyl]-benzol-1,3-diacetamid (**10b**)

Aus 1.5 g 4-(2-Thienyl)-butylamin und 1.1 g Benzol-1,3-diessigsäuredichlorid. Farblose Kristalle (Aceton), Schmp. 112°, Ausb. 65% d. Th. - $C_{26}H_{32}N_2O_2$ (468,7) Ber. C 66.6 H 6.88 N 6.0 Gef. C 66.7 H 6.95 N 6.0. - IR (KBr): 3290, 3070, 2930, 2860, 1635, 1590, 1550, 1460, 1440, 1340, 1250, 1180, 1080, 1030, 960, 850, 820, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/$CDCl_3$): siehe theoretischer Teil Seite 10. - MS (70 eV, 200°): m/z = 468 (38%, M^+), 371 (4), 314 (7), 287 (9), 182 (11), 156 (17), 155 (9), 154 (17), 138 (36), 131 (19), 110 (17), 106 (15), 105 (32), 104 (36), 97 (100), 56 (16).

N,N'-Bis-[4-(4-methoxyphenyl)-butyl]-benzol-1,3-diacetamid (**10c**)

Aus 1.9 g 4-(4-Methoxyphenyl-)-butylamin und 1,2 g Benzol-1,3-diessigsäuredichlorid. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 137°, Ausb. 35% d. Th. - $C_{32}H_{40}N_2O_4 \cdot 0.5\ H_2O$ (525.7) Ber. C 73.1 H 7.86 N 5.3 Gef. C 72.9 H 7.81 N 5.2. - IR (KBr): 3290, 2930, 2860, 1640, 1610, 1580, 1540, 1510, 1460, 1340, 1300, 1250, 1175, 1030, 820, 740 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (60-MHz/$CDCl_3$): δ (ppm) = 6.75 - 7.26 (m, 12H, aromat.), 5.43 (m, 2H, NH, austauschbar), 3.78 (s, 6H, OCH_3), 3.45 (s, 4H, Ph-C$\underline{H}_2$-CO), 3.26 (m, 4H, NH-C$\underline{H}_2$), 2.59 (m, 4H, Ar-C$\underline{H}_2$), 1.55 (m, 8H, C$\underline{H}_2$-C$\underline{H}_2$). - MS (80 eV, 90°): m/z = 516 (25%, M^+), 395 (7), 338 (7), 337 (10), 311 (17), 206 (46), 180 (13), 179 (15), 163 (20), 162 (27), 134

(17), 121 (100), 106 (10), 105 (17), 104 (15), 91 (14), 77 (10).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von **11a - c** und **12a - d** (in Klammern die Angaben für **12a - d**)

4.8 g (3.2 g) NaOH werden in 30 ml (20 ml) Wasser gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 60 mmol (40 mmol) des entsprechenden Amins und rührt kräftig. Man kühlt die Lösung auf 0° ab und gibt 20 mmol des in wenig Toluol gelösten 1,3,5-Benzoltricarbonsäuretrichlorids bzw. 20 mmol Isophthalsäuredichlorids tropfenweise zu. Dann wird das Eisbad entfernt, und nachdem das Reaktionsgemisch unter Rühren Zimmertemp. erreicht hat, wird das entstandene Amid mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Das Lösungsmittel wird durch Vakuumdestillation entfernt, und der Rückstand mit den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

N,N',N''-Tris-[4-(3,4-dimethoxyphenyl)-butyl]-benzol-1,3,5-tricarbonsäureamid (**11a**)

Aus 5 g 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-butylamin und 2.1 g 1,3,5-Benzoltricarbonsäuretrichlorid. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 131°, Ausb. 26% d. Th. - $C_{45}H_{57}N_3O_9$ (783.9) Ber. C 68.9 H 7.33 N 5.4 Gef. C 69.0 H 7.46 N 5.2. - IR (KBr): 3260, 3070, 2990, 2930, 2840, 1635, 1590, 1540, 1510, 1450, 1420, 1290, 1260, 1240, 1160, 1140, 1030, 910, 860, 800, 760, 730 cm^{-1}. - ^1H-NMR (270-MHz/$CDCl_3$): δ (ppm) = 8.34 (s, 3H, aromat.), 6.81 (d, 3H, H-5', aromat.), 6.73 ("d", 6H, H-2', H-6', aromat.), 6.64 (bt, 3H, NH, austauschbar), 3.86 (d, 18H, OCH_3), 3.48 (m, 6H, NH-CH_2), 2.62 (t, 6H, Ar-CH_2), 1.68 (m, 12H, CH_2-CH_2). MS (70 eV, 180°): m/z = 783 (26%, M^+), 575 (3), 208 (10), 205 (14), 192 (26), 191 (43), 190 (21), 177 (17), 161 (17), 159 (10), 151 (100).

N,N',N''-Tris-[4-(2-thienyl)-butyl]-benzol-1,3,5-tricarbonsäureamid (**11b**)

Aus 2.8 g 4-(2-Thienyl)-butylamin u. 1.7 g 1,3,5-Benzoltricarbonsäuretrichlorid. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 160°, Ausb. 45% d. Th. - $C_{33}H_{39}N_3O_3S_3 \cdot 0.5\ H_2O$ (630.9) Ber. C 62.8 H 6.39 N 6.7 Gef. C 62.8 H 6.23 N 6.6. - IR (KBr): 3240, 3070, 2930, 2850, 1635, 1550, 1440, 1290, 1180, 1030, 910, 850, 820, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHZ/$CDCl_3$): δ (ppm) = 7.81 (s, 3H, aromat.), 7.42 (bs, 3H, NH, austauschbar), 7.10 (dd, J = 5/1 Hz, 3H, H-5-thienyl), 6.90 (dd, J = 5/3 Hz, 3H, H-4-thienyl), 6.77 (dd, J = 3/1 Hz, 3H, H-3-thienyl), 3,38 (m, 6H, NH-C$\underline{H}_2$), 2.84 (t, 6H, thienyl-C$\underline{H}_2$), 1.65 (m, 12H, C$\underline{H}_2$-C$\underline{H}_2$). MS (80 eV, 70°): m/z = 621 (100%, M^+), 524 (9), 484 (23), 467 (29), 329 (15), 154 (62), 138 (65), 137 (60), 136 (66), 105 (20), 97 (62).

N,N',N''-Tris-[2-(phenylmercapto)-ethyl]-benzol-1,3,5-tricarbonsäureamid (**11c**)

Aus 4.7 g 2-(Phenylmercapto)-propylamin und 2.6 g 1,3,5-Benzoltricarbonsäuretrichlorid. Farblose Kristalle ($CHCl_3$), Schmp. 188°, Ausb. 46% d. Th. - $C_{33}H_{33}N_3O_3S_3$ (615.8) Ber. C 64.4 H 5.40 N 6.8 Gef. C 64.5 H 5.44 N 6.9. - IR (KBr): 3220, 3050, 2920, 2850, 1640, 1550, 1480, 1440, 1410, 1360, 1300, 1240, 1190, 1070, 1030, 950, 910, 830, 740, 690 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = siehe theoretischer Teil Seite 16 MS (70 eV, 300°): m/z = 615 (< 2%, M^+), 505 (< 2), 136 (100), 135 (21), 123 (7), 110 (10), 109 (13), 45 (10).

N,N'-Bis-[4-(4-methoxyphenyl)-butyl]-benzol-1,3-dicarbonsäureamid (**12a**)

Aus 1.5 g 4-(4-Methoxyphenyl)-butylamin und 0.8 g Isophthalsäuredichlorid. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 136°, Ausb. 65% d. Th. - $C_{30}H_{36}N_2O_4 \cdot H_2O$ (506.6) Ber. C 71.1 H 7.56 N 5.5 Gef. C 70.9 H 7.27 N 5.5. - IR (KBr): 3320, 2930, 2860, 1630, 1610, 1580, 1530, 1510, 1460, 1440, 1300, 1250, 1180, 1110, 1030, 910, 820, 740, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/$CDCl_3$): δ (ppm) = 8.13 ("s", 1H, H-2, aromat.), 7.88 ("d", 2H, H-4, H-6, aromat.), 7.50 ("t", 1H, H-5, aromat.), 6.84 und 7.11 (je "d", C_6H_4-OCH_3, AA',BB'-System), 7.11 ("d", 4H, H-2', H-6'), 6.84 ("d", 4H, H-3', H-5'), 6.30 (bs, 2H, NH, austauschbar), 3.78 (s, 6H, OCH_3), 3.48 (m, 4H, NH-CH_2), 2.62 (t, 4H, Ar-CH_2), 1.66 (m, 8H, CH_2-CH_2). - MS (70 eV, 170°): m/z = 484 (38%, M^+), 367 (10), 310 (10), 178 (17), 162 (28), 161 (29), 148 (12), 134 (12), 133 (17), 122 (10), 121 (100), 105 (11), 104 (16), 91 (15), 77 (15).

N,N'-Bis-[4-(3,4-dimethoxyphenyl)-butyl]-benzol-1,3-dicarbonsäureamid (**12b**)

Aus 5 g 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-butylamin und 2.44 g Isophathalsäurechlorid. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 141°, Ausb. 53% d. Th. - $C_{32}H_{40}N_2O_6$ (548.7) Ber. C 70.1 H 7.35 N 5.1 Gef. C 69.9 H 7.53 N 5.1. - IR (KBr): 3250, 3070, 2920, 2840, 1630, 1590, 1560, 1510, 1460, 1410, 1330, 1270, 1230, 1220, 1170, 1150, 1080, 1030, 940, 920, 840, 800, 770, 710 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/$CDCl_3$): δ (ppm) = 8.14 ("s", 1H, H-2, aromat.), 7.87 (dd, J = 7/1 Hz, 2H, H-4, H-6, aromat.), 7.47 ("t", 1H,

H-5, aromat.) 6.79 (d, 2H, H-5', aromat.), 6.72 ("d", 4H, H-2', H-6', aromat.), 6.35 (t, 2H, NH, austauschbar), 3.85 ("d", 12H, OCH_3), 3.48 (m, 4H, NH-$C\underline{H}_2$), 2.62 (t, 4H, Ar-$C\underline{H}_2$), 1.68 (m, 8H, $C\underline{H}_2$-$C\underline{H}_2$). - MS (70 eV, 220°): m/z = 548 (41%, M^+), 397 (5), 340 (10), 208 (11), 191 (47), 192 (32), 174 (22), 161 (21), 151 (100), 148 (16), 133 (25), 105 (33), 104 (17), 91 (14), 56 (28), 44 (14).

N,N'-Bis-[4-(2-thienyl)-butyl]-benzol-1,3-dicarbonsäureamid (12c)

Aus 2.5 g 4-(2-Thienyl)-butylamin und 1.8 g Isophthalsäuredichlorid. Farblose Kristalle ($CHCl_3$), Schmp. 119°, Ausb. 44% d. Th. - $C_{24}H_{28}N_2O_2S_2$ (440.6) Ber. C 65.4 H 6.41 N 6.4 Gef. C 65.3 H 6.4 N 6.3. - IR (KBr): 3290, 3070, 2930, 2860, 1630, 1570, 1540, 1460, 1430, 1320, 1300, 1230, 1180, 1080, 1030, 920, 850, 820, 690 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/$CDCl_3$): δ (ppm) = 8.16 ("s", 1H, H-2, aromat.), 7.90 ("d", 2H, H-4, H-6, aromat.), 7.50 ("t", 1H, H-5, aromat.), 7.12 ("d", 2H, H-5-thienyl), 6.92 (dd, J = 5/3 Hz, 2H, H-4-thienyl), 6.80 ("d", 2H, H-3-thienyl), 6.36 (bs, 2H, NH, austauschbar), 3.51 (dt, 4H, NH-$C\underline{H}_2$), 2.90 (t, 4H, thienyl-$C\underline{H}_2$), 1.71 (m, 8H, $C\underline{H}_2$-$C\underline{H}_2$). - MS (70 eV, 200°): m/z = 440 (52%, M^+), 343 (8), 303 (23), 286 (43), 188 (13), 174 (14), 154 (55), 149 (25), 148 (32), 138 (100), 137 (68), 136 (20), 133 (42), 110 (24), 97 (62), 56 (17).

N,N'-Bis-[2-(phenylmercapto)-ethyl]-benzol-1,3-dicarbonsäureamid (**12d**)

Aus 6.0 g 2-(Phenylmercapto)-ethylamin und 4.1 g Isophthalsäuredichlorid. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 144°, Ausb. 44% d. Th. - $C_{24}H_{24}N_2O_2S_2$ (436.6) Ber. C 66.0 H 5.54 N 6.4 Gef. C 65.9 H 5.40 N 6.3. - IR (KBr): 3280, 3050, 2960, 2920, 2840, 1635, 1570, 1540, 1480, 1430, 1360, 1310, 1290, 1270, 1230, 1190, 1090, 1070, 1020, 950, 900, 820, 730, 690 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/$CDCl_3$): δ (ppm) = 8.06 ("s", 1H, H-2, aromat.), 7.82 (dd, J = 8/1 Hz, 2H, H-4, H-6, aromat.), 7.15 - 7.50 (m, 11H, aromat.), 6.64 (bs, 2H, NH, austauschbar), 3.68 (dt, 4H, NH-$\underline{CH}_2$), 3.21 (t, 4H, $\underline{CH}_2$-S). - MS (70 eV, 210°): m/z = 436 (6%, M^+), 324 (4), 136 (100), 135 (46), 123 (10), 110 (4), 109 (11), 104 (22), 91 (11), 77 (10), 76 (17), 45 (16).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von **13**

3 g (0.24 mmol) 3-(Pyrrol-1-yl)-propylamin werden mit 1.62 g (12 mmol) Isophthaldialdehyd und einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure in 100 ml Toluol am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Nach ca. 6 h scheidet sich kein Reaktionswasser mehr ab. Dann wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Ether gelöst. Diese Lösung wird von der verbleibenden festen Phase abgetrennt, getrocknet und der Ether i. Vak. abgezogen. Das verbleibende Öl wird zur Reinigung destilliert.

N,N'-Bis-[3-(1-pyrrolyl)-propyl]-m-phenylendimethanimin (**13**)

Gelbe, ölige Flüssigkeit, Sdp. $_{0.05}$ 210°, Ausb. 45% d. Th. - $C_{22}H_{26}N_4$ (346.5). - IR ($CHCl_3$): 3100, 3000, 2940, 2850, 1645, 1580, 1500, 1440, 1350, 1280, 1220, 1160, 1090, 1060, 970, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/$CDCl_3$): siehe theoretischer Teil Seite 22. - MS (70 eV, 140°): m/z = 346 (73%, M^+), 279 (17), 266 (67), 253 (36), 252 (34), 238 (25), 173 (21), 158 (17), 145 (42), 144 (35), 135 (54), 131 (29), 118 (21), 108 (30), 106 (29), 81 (100), 80 (85), 53 (50).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von **14** und **15**

7 mmol des entsprechenden Aldehyds werden in 1 g heißem absolutem Ethanol gelöst. Dazu gibt man schnell 7 mmol 4-Phenylbutylamin als 33%ige wässrige Lösung. Es wird 2 h im Eisbad gerührt. Das entstandene feste bzw. ölige Produkt wird vom Ethanol-Wasser-Gemisch abgetrennt und durch Kristallisation bzw. Destillation gereinigt.

4-[N-(4-Phenylbutyl)-iminomethyl]-benzol-1,3-diol (**14**)

Aus 1.0 g 2.4-Dihydroxybenzaldehyd und 1.1 g 4-Phenylbutylamin. Farblose Kristalle (Ethanol/Wasser), Schmp. 107°, Ausb. 53% d. Th. - $C_{17}H_{19}NO_2$ (269.3) Ber. C 75.8 H 7.11 N 5.2 Gef. C 75.8 H 7.18 N 5.3. - IR (KBr): 2940, 2860, 2500, 1870, 1640, 1580, 1500, 1460, 1360, 1280, 1230, 1180, 1120, 1010, 970, 950, 850, 810, 740, 710 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHZ/$CDCl_3$): δ (ppm) = 10 (bs, 2H, OH, austauschbar), 7.74 (s, 1H, C<u>H</u>=N), 7.14 - 7.30 (m, 5H, aromat.), 6.88 (d, J = 9 Hz, H-5, aromat.), 6.35 (d, J = 2 Hz, 1H, H-2, aromat.), 6.23 (dd,

J = 9/2 Hz, H-6, 1H, aromat.), 3.44 (t, 2H, =N-$\underline{CH}_2$), 2.55 (t, 2H, $\underline{CH}_2$-Ph), 1.66 (m, 4H, $\underline{CH}_2$-$\underline{CH}_2$). - MS (70 eV, 150°): m/z = 269 (42%, M^+), 165 (32), 164 (60), 151 (10), 150 (30), 149 (35), 148 (20), 137 (40), 136 (25), 123 (50), 104 (33), 92 (11), 91 (100), 77 (22), 65 (55), 46 (60).

N-(4-Phenylbutyl)-3,4-dichlorphenylmethanimin (**15**)

Aus 2.0 g 3,4-Dichlorbenzaldehyd und 1,7 g 4-Phenylbutylamin. Farblose, ölige Flüssigkeit, $Sdp._{0.05}$ 140°, Ausb. 65% d. Th. - $C_{17}H_{17}NCl_2$ (306.2). - IR ($CHCl_3$): 3400, 3000, 2940, 2860, 2470, 1645, 1610, 1560, 1500, 1470, 1440, 1410, 1380, 1340, 1320, 1240, 1140, 1050, 960, 930, 900 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/$CDCl_3$): δ (ppm) = 8.17 (s, 1H, CH=N), 7.83 (d, J = 2 Hz, 1H, H-2, aromat.), 7.54 (dd, J = 8/2 Hz, 1H, H-6, aromat.), 7.50 (d, J = 8 Hz, 1H, H-5, aromat.), 7.18 - 7.31 (m, 5H, aromat.), 3.65 (t, 2H, =N-$\underline{CH}_2$), 2.66 (t, 2H, $\underline{CH}_2$-Ph), 1.72 (m, 4H, $\underline{CH}_2$-$\underline{CH}_2$). - MS (80 eV, 40°): m/z = 305 (20%, M^+), 200 (55), 190 (60), 188 (100), 186 (27), 173 (36), 159 (58), 91 (42).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von **16** bis **19** und **20a - m**

Zu 50 mmol 4-Phenylbutylamin oder eines anderen Amins (33%ige ethanolische Lösung) werden 25 mmol des entsprechenden Esters gegeben. Man kocht ca. 3 h unter Rückfluß, und meist fällt schon beim Abkühlen das Amid aus, das durch Kristallisation gereinigt werden kann.

N,N'-Bis-(4-phenylbutyl)-hydroxymethandicarbonsäureamid **(16)**

Aus 4.0 g Tartronsäurediethylester und 6.9 g 4-Phenylbutylamin. Farblose Kristalle (Cyclohexan), Schmp. 41°, Ausb. 43% d. Th. - $C_{23}H_{30}N_2O_3$ (382,5), Ber. C 72.2 H 7.91 N 7.3 Gef. C 72.2 H 8.05 N 7.3. - IR (KBr): 3340, 3060, 3020 2920, 2850, 1675, 1600, 1525, 1490, 1450, 1370, 1250, 1120, 1030, 740, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 7.92 (t, 2H, NH, austauschb.), 7.14 - 7.30 (m, 10H, aromat.), 5.82 (d, 1H, OH, austauschb.), 4.31 (d, 1H, C$\underline{H}$-OH), 3.11 (dt, J = 6/6 Hz, 4H, NH-C$\underline{H}_2$), 2.56 (t, 4H, C$\underline{H}_2$-Ph), 1.35 - 1,56 (m, 8H, C$\underline{H}_2$-C$\underline{H}_2$). - MS (70 eV, 100°): m/z = 382 (2%, M^+), 207 (8), 176 (15), 149 (31), 133 (20), 132 (10), 117 (20), 105 (23), 104 (85), 92 (16), 91 (100), 77 (34), 76 (65), 65 (32), 59 (26).

(+)-(R,R)-, (-)-(S,S)- und meso-N,N'-Bis-(4-phenylbutyl)-1,2-dihydroxyethan-1,2-dicarbonsäureamid (**17a**, **17b** und **17c**)

Aus 5.0 g des entsprechenden Weinsäurediethylesters und 7.2 g 4-Phenylbutylamin. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 170° (**17a**), 170° (**17b**) und 154° (**17c**), Aubs. 50% bis 60% d. Th. - $C_{24}H_{32}N_2O_4$ (412.5) Ber. C 69.9 H 7.82 N 6.8 Gef. **17a** C 70.0 H 7.91 N 6.8, **17b** C 69.7 H 7.89 N 6.7 und **17c** C 70.0 H 7.97 N 6.8. - IR (KBr): **17a**, **17b** und **17c**, 3340, 3060, 2920, 2850, 1640, 1540, 1490, 1470, 1450, 1370, 1310, 1320, 1130, 1080, 1060, 730, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250 MHz/[D_6]DMSO): (**17a** + **17b**): δ (ppm) = 7.69 (t, 2H, NH, austauschb.), 7.15 - 7.30 (m, 10H, aromat.), 5.47 (d, 2H, OH, austauschb.), 4.21 (d, 2H, C$\underline{H}$-OH), 3.12 (dt, J = 7/7, 4H, NH-C$\underline{H}_2$), 2.51 (t, 4H, C$\underline{H}_2$-Ar), 1.41 - 1.59 (m, 8H, C$\underline{H}_2$-C$\underline{H}_2$). ^{1}H-NMR (250-MHz/[D_6]DMSO):

(17c): δ (ppm) = 7.52 (t, 2H, NH, austauschb.), 7.17 - 7.30 (m, 10H, aromat.), 5.71 (d, 2H, OH, austauschb.), 4.09 (d, 2H, C<u>H</u>-OH), 3.08 (m, 4H, NH-C<u>H</u>$_2$), 2.55 (t, 4H, C<u>H</u>$_2$-Ph), 1.38 - 1.57 (m, 8H, C<u>H</u>$_2$-C<u>H</u>$_2$). - MS (70 eV, 150°): m/z = **17a** = 412 (14%, M^+), 236 (5), 217 (9), 207 (3), 176 (19), 149 (4), 133 (22), 132 (9), 104 (9), 91 (100), 65 (10). **17b** = (70 eV, 150°): m/z = 412 (5%, M^+), 411 (19), 236 (7), 217 (13), 207 (3), 176 (27), 149 (7), 133 (26), 132 (12), 104 (8), 91 (100). **17c** = (70 eV, 130°): m/z = 412 (3%, M^+), 411 (12), 236 (33), 217 (11), 207 (5), 176 (31), 149 (5), 133 (21), 132 (8), 104 (10), 91 (100), 65 (12), 43 (16).

<u>meso-(R,s,S)-N,N'-Bis-(4-phenylbutyl)-1,2,3-trihydroxy-propan-1,3-dicarbonsäureamid (**18**)</u>

Aus 5.0 g Xylotrihydroxyglutarsäurediethylester und 4.8 g 4-Phenylbutylamin. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 140°, Ausb. 36% d. Th. - $C_{25}H_{34}N_2O_5$ (442.6) Ber. C 67.9 H 7.74 N 6.3 Gef. C 67.7 H 7.77 N 6.3. - IR (KBr): 3420, 3300, 2920, 2840, 1630, 1540, 1490, 1470, 1450, 1370, 1330, 1290, 1250, 1170, 1120, 1070, 770, 740, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250 MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 7.72 (t, 2H, NH, austauschb.), 7.14 - 7.31 (m, 10H, aromat.), 5.5 (bs, 3H, OH, austauschb.), 4.13 (nach Austausch d, J = 4 Hz, 2H, H-2, H-4), 4.01 (nach Austausch "t", J = 4,4 Hz, 1H, H-3), 3.11 (m, 4H, NH-C<u>H</u>$_2$), 2.57 (t, 4H, C<u>H</u>$_2$-Ph), 1.42 - 1.61 (m, 8H, C<u>H</u>$_2$-C<u>H</u>$_2$). - MS (70 eV, 150°): m/z = 442 (6%, M^+), 266 (22), 236 (5), 207 (6), 176 (28), 149 (30), 132 (16), 131 (14), 104 (40), 92 (15), 91 (100), 77 (20), 65 (43).

(+)-(R,S,S,S)-N,N'-Bis-(4-phenylbutyl)-1,2,3,4-tetrahydroxy-butan-1,4-dicarbonsäureamid (**19**)

Aus 5.0 g Zuckersäurediethylester und 5.6 g 4-Phenylbutylamin. Farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 141°, Ausb. 48% d. Th. - $C_{26}H_{36}N_2O_6$ (472.6) Ber. C 66.1 H 7.68 N 5.9 Gef. C 66.0 H 7.72 N 6.2. - IR (KBr): 3420, 3300, 2920, 2840, 1630, 1540, 1490, 1470, 1450, 1370, 1300, 1250, 1170, 1120, 1070, 1060, 740, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = siehe theoretischer Teil Seite 29. - MS (70 eV, 140°): m/z = 472 (2%, M^+), 373 (16), 323 (15), 266 (3), 242 (21), 207 (4), 199 (17), 198 (69), 176 (28), 149 (24), 132 (18), 131 (20), 104 (32), 91 (100), 73 (88), 65 (24).

(+)-(R,R)-N,N'-Bis-phenylmethyl-1,2-dihydroxy-ethan-1,2-di-carbonsäureamid (**20a**)

Aus 2.0 g (+)-(R,R)-Weinsäurediethylester und 2.1 g Benzylamin. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 204°, Ausb. 35% d. Th. - $C_{18}H_{20}N_2O_4$ (328.4) Ber. C 65.8 H 6.14 N 8.5 Ger. C 65.7 H 6.17 N 8.5 . - IR (KBr): 3340, 3020, 2920, 1625, 1540, 1490, 1450, 1420, 1360, 1310, 1280, 1240, 1210, 1090, 1020, 920, 810, 740, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250 MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 8.31 (t, 2H, NH, austauschbar), 7.35 (m, 10H, aromat.), 5.78 (d, 2H, OH, austauschbar), 4.31 - 4,45 (m, 6H, NH-C$\underline{H}_2$-Ph, C$\underline{H}$-OH). - MS (70 eV, 150°): m/z = 328 (85%, M^+), 222 (5), 194 (29), 134 (5), 106 (14), 91 (100), 75 (76), 57 (52).

(+)-(R,R)-N,N'-Bis-(2-phenylethyl)-1,2-dihydroxy-ethan-1,2-dicarbonsäureamid (**20b**)

Aus 8.6 g (+)-(R,R)-Weinsäurediethylester und 10.0 g 2-Phenylethylamin. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 208°, Ausb. 32% d. Th. - $C_{20}H_{24}N_2O_4$ (356.4) Ber. C 67.4 H 6.79 N 7.9 Gef. C 67.4 H 6.84 N 7.9 . - IR (KBr): 3360, 3020, 2940, 1650, 1550, 1500, 1460, 1430, 1320, 1200, 1130, 1090, 1060, 820, 750, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 7.76 (t, 2H, NH, austauschb.), 7.21 - 7.34 (m, 10H, aromat.), 5.58 (d, 2H, OH, austauschb.), 4.25 (d, 2H, C<u>H</u>-OH), 3.35 (m, 4H, NH-C<u>H_2</u>), 2.74 (t, 4H, C<u>H_2</u>-Ph). - MS (70 eV, 160°): m/z = 356 (16%, M^+), 237 (10), 236 (16), 209 (28), 208 (48), 148 (29), 105 (100), 104 (94), 91 (23), 77 (13).

(+)-(R,R)-N,N'-Bis-[2-(4-chlorphenyl)-ethyl]-1,2-dihydroxy-ethan-1,2-dicarbonsäureamid (**20c**)

Aus 6.6 g (+)-(R,R)-Weinsäurediethylester und 10.0 g 2-(4-Chlorphenyl)-ethylamin. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 195°, Ausb. 45% d. Th. - $C_{20}H_{22}Cl_2N_2O_4$ (425.3) Ber. C 56.5 H 5.21 N 6.6 Gef. C 56.4 H 5.22 N 6.5. - IR (KBr): 3350, 2940, 1650, 1540, 1490, 1400, 1300, 1190, 1120, 1090, 1010, 810 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250 MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 7.78 (t, 2H, NH, austauschb.), 7.35 und 7.25 (je "d", je 4H, AA'BB'-System, aromat., C_6H_4Cl), 5.57 (d, 2H, OH, austauschb.), 4.23 (d, 2H, C<u>H</u>-OH), 3.34 (m, 4H, NH-C<u>H_2</u>), 2.74 (t, 4H, C<u>H_2</u>-Ar). - MS (70 eV, 130°): m/z = 424 (15%, M^+), 270 (11), 244 (11), 243 (22), 242 (38), 182 (18), 139 (100), 138 (98), 125 (20), 104 (18), 103 (44), 77 (23).

(+)-(R,R)-N,N'-Bis-(3-phenylpropyl)-1,2-dihydroxy-ethan-1,2-dicarbonsäure (**20d**)

Aus 7.6 g (+)-(R,R)-Weinsäurediethylester und 10.0 g 3-Phenylpropylamin. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 153°, Ausb. 42% d. Th. - $C_{22}H_{28}N_2O_4$ (384.5) Ber. C 68.7 H 7.34 N 7.3 Gef. C 68.5 H 7.39 N 7.2 . - IR (KBr): 3340, 2920, 1630, 1540, 1500, 1450, 1370, 1300, 1100, 820, 740, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250 MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 7.75 (t, 2H, NH, austauschb.), 7.15 - 7.35 (m, 10H, aromat.), 5.54 (d, 2H, OH, austauschb.), 4.26 (d, 2H, C<u>H</u>-OH), 3.15 (m, 4H, NH-C<u>H_2</u>), 2.58 (t, 4H, C<u>H_2</u>-Ph), 1.73 (m, 4H, CH_2-C<u>H_2</u>-CH_2). - MS (70 eV, 160°): m/z = 384 (28%, M^+), 250 (2), 222 (100), 193 (18), 163 (27), 162 (30), 118 (18), 117 (20), 91 (53).

(+)-(R,R)-N,N'-Bis-(5-phenylpentyl)-1,2-dihydroxy-ethan-1,2-dicarbonsäureamid (**20e**)

Aus 0.95 g (+)-(R,R)-Weinsäurediethylester und 1.5 g 5-Phenylpentylamin. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 139°, Ausb. 42% d. Th. - $C_{26}H_{36}N_2O_4$ (440.6) Ber. C 70.9 H 8.24 N 6.4 Gef. C 70.9 H 8.40 N 6.3. - IR (KBr): 3350, 2920, 2850, 1630, 1540, 1450, 1360, 1310, 1240, 1220, 1160, 1100, 740 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 7.75 (t, 2H, NH, austauschb.), 7.12 - 7.32 (m, 10H, aromat.), 5.48 (d, 2H, OH, austauschb.), 4.21 (d, 2H, C<u>H</u>-OH), 3.07 (dt, J = 6/6, 4H, NH-C<u>H_2</u>), 2.54 (t, 4H, C<u>H_2</u>-Ph), 1.38 - 1.61 (m, 8H, H-2, H-4), 1.21 - 1.32 (m, 4H, H-4). - MS (70 eV, 175°): m/z = 440 (25%, M^+), 250 (70), 232 (15), 190 (23), 162 (14), 147 (14), 146 (10), 145 (12), 105 (12), 104 (13), 92 (12), 91 (100).

(+)-(R,R)-N,N'-Bis-[4-(4-Methoxyphenyl)-butyl]-1,2-dihydroxy-ethan-1,2-dicarbonsäureamid (**20f**)

Aus 1.6 g (+)-(R,R)-Weinsäurediethylester und 2.4 g 4-(4-Methoxyphenyl)-butylamin. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 189°, Ausb. 52% d. Th. - $C_{26}H_{36}N_2O_6$ (472.6) Ber. C 66.1 H 7.68 N 5.9 Gef. C 65.8 H 7.76 N 5.9. - IR (KBr): 3330, 2920, 2850, 1650, 1600, 1520, 1510, 1450, 1370, 1300, 1250, 1170, 1120, 1050, 1010, 800, 740, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250 MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 7.66 (t, 2H, NH, austauschb.), 7.13 und 6.86 (je "d", je 4H, AA'BB'-System, aromat.), 5.49 (d, 2H, OH, austauschb.), 4.23 (d, 2H, C$\underline{H}$-OH), 3.74 (s, 6H, OCH_3), 3.10 (m, 4H, NH-C$\underline{H}_2$), 2.52 (t, 4H, C$\underline{H}_2$-Ar), 1.35 - 1.56 (m, 8H, C$\underline{H}_2$-C$\underline{H}_2$). - MS (80 eV, 150°): m/z = 472 (75%, $M^{+\cdot}$), 267 (17), 266 (88), 249 (12), 248 (14), 206 (36), 180 (12), 163 (36), 162 (15), 134 (13), 132 (14), 122 (10), 121 (100).

(+)-(R,R)-N,N'-Bis-[4-(3,4-dimethoxyphenyl)-butyl]-1,2-dihydroxy-ethan-1,2-dicarbonsäureamid (**20g**)

Aus 1.7 g (+)-(R,R)-Weinsäurediethylester und 3.5 g 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-butylamin. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 110°, Ausb. 35% d. Th.- $C_{28}H_{40}N_2O_8$ (532.6) Ber. C 63.1 H 7.57 N 5.3 Gef. C 63.2 H 7.72 N 5.2. - IR (KBr): 3390, 2920, 2850, 1650, 1600, 1540, 1520, 1450, 1420, 1230, 1220, 1150, 1140, 1060, 1020, 840, 800, 760 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 7.70 (t, 2H, NH, austauschb.), 6.71 - 6.89 (m, 6H, aromat.), 5.49 (d, 2H, OH, austauschb.), 4.24 (d, 2H, C$\underline{H}$-OH), 3.74 ("d", 12H, OCH_3), 3.15 (m, 4H, NH-C$\underline{H}_2$), 2.50 (t, 4H, C$\underline{H}_2$-Ar), 1.39 - 1.59 (m, 8H, C$\underline{H}_2$-C$\underline{H}_2$). - MS (80 eV, 160°): m/z = 532 (39%, $M^{+\cdot}$), 324 (5), 323 (24), 296 (22), 236 (16), 209 (22), 193 (13), 192 (9), 164 (21), 152 (14), 151 (100).

(+)-(R,R)-N,N'-Bis-[2-(phenylmercapto)-ethyl]-1,2-dihydroxy-ethan-1,2-dicarbonsäureamid (**20h**)

Aus 2.6 g (+)-(R,R)-Weinsäurediethylester und 3.8 g 2-(Phenylmercapto)-ethylamin. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 189°, Ausb. 31% d. Th. - $C_{20}H_{24}N_2O_4S_2$ (420.6) Ber. C 57.1 H 5.75 N 6.7 Gef. C 56.9 H 5.80 N 6.8. - IR (KBr): 3340, 3050, 2920, 1630, 1540, 1480, 1440, 1360, 1320, 1280, 1230, 1180, 1100, 1090, 1020, 820, 740, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 8.05 (t, 2H, NH, austauschb.), 7.18 - 7.42 (m, 10H, aromat.), 5.64 (d, 2H, OH, austauschb.), 4.26 (d, 2H, C<u>H</u>-OH), 3.36 (m, 4H, NH-C<u>H_2</u>), 3.03 (t, CH_2-S). - MS (80 eV, 150°): m/z = 420 (7%, M^+), 284 (15), 240 (8), 137 (34), 136 (100), 135 (17), 109 (16).

(+)-(R,R)-N,N'-Bis-[4-(2-thienyl)-butyl]-1,2-dihydroxy-ethan-1,2-dicarbonsäureamid (**20i**)

Aus 1.7 g (+)-(R,R)-Weinsäurediethylester und 2.5 g 4-(2-Thienyl)-butylamin. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 174°, Ausb. 29% d. Th.- $C_{20}H_{28}N_2O_4S_2$ (424.6) Ber. C 56.6 H 6.65 N 6.6 Gef. C 56.3 H 6.63 N 6.5. - IR (KBr): 3350, 3250, 2940, 2850, 1640, 1540, 1450, 1380, 1320, 1280, 1180, 1140, 1080, 1030, 860, 830, 760, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250 MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 7.72 (t, 2H, NH, austauschb.), 7.29 (dd, J = 5/1 Hz, 2H, H-5-thienyl), 6.92 (dd, J = 5/3 Hz, 2H, H-4-thienyl), 6.83 ("t", 2H, H-3-thienyl), 5.52 (d, 2H, OH, austauschb.), 4.23 (d, 2H, C<u>H</u>-OH), 3.11 (dt, J = 6/6 Hz, 4H, NH-C<u>H_2</u>), 2.80 (t, 4H, thienyl-C<u>H_2</u>), 1.44 - 1.65 (m, 8H, C<u>H_2</u>-C<u>H_2</u>). - MS (80 eV,140°): m/z = 424 (96%, M^+), 243 (13), 242 (89), 224 (12), 220 (4) 182 (48), 156 (20), 155 (17), 139 (31), 138 (27), 137 (16), 132 (12), 110 (18), 97 (100).

(+)-(R,R)-N,N'-Bis-[4-(1-naphthyl)-butyl]-1,2-dihydroxy-ethan-1,2-dicarbonsäureamid (**20j**)

Aus 1.0 g (+)-(R,R)-Weinsäurediethylester und 2.0 g 4-(1-Naphthylbutylamin. Farblose Kristalle (Aceton/Ether), Schmp. 111°, Ausb. 55% d. Th. - $C_{32}H_{36}N_2O_4$ (512.7) Ber. C 75.0 H 7.08 N 5.5 Gef. C 74.8 H 7.09 N 5.3. - IR (KBr): 3350, 3030, 2920, 2850, 1650, 1600, 1530, 1460, 1430, 1390, 1300, 1280, 1220, 1170, 1130, 1070, 790, 770, 710 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = siehe theoretischer Teil Seite 40. - MS (80 eV, 140°): m/z = 512 (20%, M^+), 313 (26), 286 (16), 226 (11), 199 (11), 183 (11), 182 (11), 154 (16), 153 (11), 142 (17), 141 (100), 115 (14).

(+)-(R,R)-N,N'-Bis-(n-butyl)-1,2-dihydroxy-ethan-1,2-dicarbonsäureamid (**20k**)

Aus 14.1 g (+)-(R,R)-Weinsäurediethylester und 10.0 g n-Butylamin. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 198°, Ausb. 44% d. Th. - $C_{12}H_{24}N_2O_4$ (260.3) Ber. C 55.4 H 9.29 N 10.8 Gef. C 55.6 H 9.53 N 10.8. - IR (KBr): 3320, 2950, 2880, 1650, 1550, 1460, 1440, 1380, 1320, 1250, 1160, 1130, 1090, 1060, 970, 830, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 7.62 (t, 2H, NH, austauschb.), 5.48 (d, 2H, OH, austauschb.), 4.21 (d, 2H, C$\underline{H}$-OH), 3.11 (dt, J = 6/6 Hz, 4H, NH-C$\underline{H}_2$), 1.11 - 1.48 (m, 8H, C$\underline{H}_2$-C$\underline{H}_2$), 0.86 (t, 6H, CH_2-C$\underline{H}_3$). - MS (80 eV, 40°): m/z = 260 (< 2%, M^+), 188 (5), 161 (10), 160 (100), 144 (12), 131 (12), 101 (13), 100 (38), 57 (30), 56 (2).

(+)-(R,R)-N,N'-Bis-(n-hexyl)-1,2-dihydroxy-ethan-1,2-dicarbonsäureamid (**201**)

Aus 10.3 g (+)-(R,R)-Weinsäurediethylester und 10.0 g n-Hexylamin. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 187°, Ausb. 45% d. Th. - $C_{16}H_{32}N_2O_4$ (316.4) Ber. C 60.7 H 10.19 N 8.9 Gef. C 60.7 H 10.42 N 8.8. - IR (KBr): 3320, 2950, 2930, 2860, 1650, 1550, 1460, 1430, 1380, 1310, 1200, 1130, 1090, 1060, 820, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 7.62 (t, 2H, NH, austauschb.), 5.48 (d, 2H, OH, austauschb.), 4.22 (d, 2H, C<u>H</u>-OH), 3.11 (dt, J = 6/6 Hz , 4H, NH-C<u>H</u>$_2$), 1.42 (m, 4H, H-2), 1,25 (m, 12H, H-3 bis H-5), 0.86 (t, 6H, C<u>H</u>$_3$). - MS (80 eV, 100°): m/z = 316 (2%, M^+), 189 (13), 188 (100), 159 (12), 128 (19), 43 (17).

(+)-(R,R)-N,N'-Bis-(n-octyl)-1,2-dihydroxy-ethan-1,2-dicarbonsäureamid (**20m**)

Aus 8.0 g (+)-(R,R)-Weinsäurediethylester und 10.0 g n-Octylamin. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 182°, Ausb. 59% d. Th. - $C_{20}H_{40}N_2O_4$ (372.6) Ber. C 64.5 H 10.82 N 7.5 Gef. C 64.2 H 11.08 N 7.5. - IR (KBr): 3320, 2950, 2850, 1650, 1540, 1470, 1380, 1310, 1280, 1130, 1090, 1060, 820, 720 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 7.60 (t, 2H, NH, austauschb.), 5.43 (d, 2H, OH, austauschb.), 4.22 (d, 2H, C<u>H</u>-OH), 3.10 (dt, J = 6/6 Hz, 4H, NH-C<u>H</u>$_2$), 1.42 (m, 4H, H-2), 1.25 (m, 20H, H-3 bis H-7), 0.86 (t, 6H, C<u>H</u>$_3$). - MS (80 eV, 130°): m/z = 372 (4%, M^+), 244 (2), 217 (14), 216 (100), 187 (10), 156 (9), 71 (9).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Amine **21a - c** und **22a - c**

Zu einer Suspension von 150 mmol bzw. 100 mmol $LiAlH_4$ in 150 ml wasserfreiem Ether gibt man vorsichtig 10 mmol des Tri- bzw. 10 mmol des Diamins. Es wird unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß zum Sieden erhitzt. Nach beendeter Reaktion (Reaktionszeiten sind bei den einzelnen Verbindungen angegeben) und dem Abkühlen (Eisbad) wird der Überschuß an $LiAlH_4$ durch vorsichtige Zugabe von Wasser zerstört. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mehrmals mit Ether gewaschen. Nach dem Trocknen des Lösungsmittels wird die Lösung eingeengt und das Amin durch Zugabe von etherischer HCl als Hydrochlorid gefällt und umkristallisiert.

N,N',N''-Tris-(4-phenylbutyl)-benzol-1,3,5-triethan-2-amin-trihydrochlorid (**21a**)

Aus 1.0 g **9a**, Reaktionszeit 16 h. Farblose Kristalle (Ethanol/Ether), Schmp. 286° (Zers.), Ausb. 10% d. Th. - $C_{42}H_{57}N_3 \cdot 3HCl \cdot 0.25\ H_2O$ (717.8) Ber. C 70.3 H 8.50 N 5.9 Gef. C 70.2 H 8.54 N 5.8 . - IR (KBr): 3400. 2930, 2760, 2430, 1600, 1490, 1450, 1030, 740, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 9.11 (bs, 6H, $\overset{+}{N}H_2$, austauschbar), 7.18 - 7.35 (m, 18H, aromatisch), 3.11 (m, 6H, $C\underline{H}_2$-$\overset{+}{N}H_2$), 2.93 (m, 12H, $\overset{+}{N}H_2$-$C\underline{H}_2$, Ar-$C\underline{H}_2$), 2.60 (t, 6H, PH-$C\underline{H}_2$), 1.65 (m, 12H, $C\underline{H}_2$-$C\underline{H}_2$). - MS (70 eV,250°): m/z = 602 (<2%, M^+), 443 (38), 442 (70), 297 (29), 289 (19), 281 (11), 274 (12), 163 (13), 162 (83), 131 (19), 105 (27), 104 (11), 92 (12), 91 (100), 77 (22), 44 (47).

N,N',N''-Tris-[4-(2-thienyl)-butyl]-benzol-1,3,5-triethan-2-amin-trihydrochlorid (**21b**)

Aus 1.0 g **9b**, Reaktionszeit 12 h. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. > 300° (Zers.), Ausb. 40% d. Th. - $C_{36}H_{51}N_3S_3 \cdot 3HCl \cdot 0.5\ H_2O$ (740.4) Ber. C 58.4 H 7.49 N 5.7 Gef. C 58.5 H 7.44 N 5.9. - IR (KBr): 3400, 2940, 2790, 2430, 1600, 1440, 1240, 1020, 850, 820, 690 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/$CDCl_3$): δ (ppm) = 8.75 (bs, 6H, $\overset{+}{N}H_2$, austauschbar), 7.50 (s, 3H, aromat.), 7.05 ("d", 3H, H-5-thienyl), 6.86 (dd, J = 3/5 Hz, 3H, H-4-thienyl), 6.72 ("D", 3H, H-3-thienyl), 3.25 (m, 6H, $C\underline{H}_2$-$\overset{+}{N}H_2$), 3.16 (m, 6H, $\overset{+}{N}H_2$-$C\underline{H}_2$), 2.93 (m, 6H, Ar-$C\underline{H}_2$), 2.82 (t, 6H, thienyl-$C\underline{H}_2$), 1.95 (m, 6H, NH_2-CH_2-$C\underline{H}_2$), 1.69 (m, 6H, $C\underline{H}_2$-CH_2-thienyl). - MS (70 eV, 250°): m/z = 621 (3%, $M^{\cdot+}$), 454 (52), 301 (21), 287 (62), 168 (100), 137 (22), 110 (27), 97 (100), 70 (47), 56 (17), 44 (75).

N,N',N''-Tris-[4-(3,4-dimethoxyphenyl)-butyl]-benzol-1,3,5-triethan-2-amin-trihydrochlorid (**21c**)

Aus 2.0 g **9c**, Reaktionszeit 7 d. Farblose Kristalle (Ethanol/EThER), Schmp. > 300° (Zers.), Ausb. 10% d. Th. - $C_{48}H_{69}N_3O_6 \cdot 3HCl \cdot H_2O$ (911.5) Ber. C 63.3 H 8.18 N 4.6 Gef. C 63.6 H 8.17 N 4.6. - IR (KBr): 3400, 2930, 2760, 2430, 1600, 1590, 1510, 1450, 1410, 1330, 1260, 1230, 1150, 1140, 1030, 850, 800, 760, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250 MHz/$CDCl_3$): δ (ppm) = siehe theoretischer Teil Seite 48. - MS (70 eV, 250°): m/z = 783 (< 2%, $M^{\cdot+}$), 562 (30), 533 (11), 370 (14), 341 (27), 236 (58), 222 (75), 193 (25), 192 (24), 191 (57), 165 (15), 164 (24), 161 (23), 160 (20), 151 (100), 131 (14), 121 (38), 117 (18), 115 (11), 107 (24), 106 (27), 105 (20), 91 (67), 84 (18), 77 (25), 70 (30), 65 (19), 58 (50), 56 (18), 44 (32).

N,N'-Bis-(4-phenylbutyl)-benzol-1,3-diethan-2-amin-dihydrochlorid (**22a**)

Aus 2.0 g **10a**, Reaktionszeit 12 h. Farblose Kristalle (Ethanol/Ether), Schmp. 282° (Zers.), Ausb. 45% d. Th. - $C_{30}H_{40}N_2 \cdot 2\,HCl$ (501.6) Ber. C 71.8 H 8.44 N 5.6 Gef. C 71.8 H 8.54 N 5.5. - IR ($CHCl_3$, "freies" Amin): 3300, 3090, 3000, 2940, 2860, 1600, 1490, 1450, 1120, 1030, 900, 700, 660 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 9.10 (m, 4H, $\overset{+}{N}H_2$, austauschbar), 7.19 - 7.49 (m, 14H, aromat.), 3.12 (m, 4H, $C\underline{H}_2$-$\overset{+}{N}H_2$), 2.96 (m, 8H, $\overset{+}{N}H_2$-$C\underline{H}_2$, Ar-$C\underline{H}_2$), 2.62 (m, 4H, Ph-$C\underline{H}_2$), 1.65 (m, 8H, $C\underline{H}_2$-$C\underline{H}_2$). - MS (70 eV, 240°): m/z = 428 (<2%, M^+), 268 (20), 267 (100), 163 (10), 162 (89), 131 (15), 91 (65), 44 (40).

N,N'-Bis-[4-(2-thienyl)-butyl]-benzol-1,3-diethan-2-amin-dihydrochlorid (**22b**)

Aus 1.5 g **10b**, Reaktionszeit 14 h. Farblose Kristalle (Ethanol/Ether), Schmp. > 300° (Zers.), Ausb. 30% d. Th. - $C_{26}H_{36}N_2S_2 \cdot 2\,HCl \cdot 0.25\,H_2O$ (518.1) Ber. C 60.3 H 7.49 N 5.4 Gef. C 60.3 H 7.62 N 5.5. - IR ($CHCl_3$ "freies" Amin): 3300, 3000, 2930, 2850, 1600, 1550, 1480, 1110, 1050, 890, 850, 820, 690 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 9.14 (bs, 4H, $\overset{+}{N}H_2$, austauschbar), 7.1 - 7.33 (m, 6H, H-5-thienyl, 4H=Stammaromat), 6.94 (dd, J = 5/3 Hz, 2H, H-4-thienyl), 6.87 ("d", 2H, H-3-thienyl), 3.08 (m, 4H, $C\underline{H}_2$-$\overset{+}{N}H_2$), 2.95 (m, 8H, $\overset{+}{N}H_2$-$C\underline{H}_2$, Ar-$C\underline{H}_2$), 2.82 (t, 4H, thienyl-$C\underline{H}_2$), 1.68 (m, 8H, $C\underline{H}_2$-$C\underline{H}_2$). - MS (70 eV, 140°): m/z = 440 (<2%, M^+), 273 (24), 168 (100), 139 (11), 137 (15), 97 (54), 91 (13), 77 (11), 70 (32), 57 (10), 55 (10), 45 (14), 44 (62), 43 (19).

N,N'-Bis-[4-(4-methoxyphenyl)-butyl]-benzol-1,3-diethan-2-amin-dihydrochlorid (**22c**)

Aus 600 mg **10c**, Reaktionszeit 9 h. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. > 300° (Zers.), Ausb. 45% d. Th. - $C_{32}H_{44}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.5\ H_2O$ (570.6) Ber. C 67.4 H 8.30 N 4.9 Gef. C 67.3 H 8.46 N 4.8. - IR (KBr): 3400, 2940, 2790, 2490, 2460, 1610, 1510, 1450, 1300, 1250, 1180, 1030, 820, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250 MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 9.0 (m, 4H, $\overset{+}{N}H_2$, austauschbar), 7.10 - 7.36 (m, 8H, 4H-Stammaromat, H-2', H-6'), 6.91 ("d", H-3', H-5'), 3.78 (s, 6H, $OC\underline{H}_3$), 3.08 (m, 4H, $C\underline{H}_2\text{-}\overset{+}{N}H_2$), 2.93 (m, 8H, $\overset{+}{N}H_2\text{-}C\underline{H}_2$), 2.95 (m, 4H, Ar-$C\underline{H}_2$), 1.61 (m, 8H, $C\underline{H}_2\text{-}C\underline{H}_2$). - MS (70 eV, 200°): m/z = 488 (<2%, M^+), 304 (20), 298 (21), 297 (92), 296 (11), 192 (65), 162 (14), 161 (48), 135 (12), 121 (100), 117 (16), 91 (45), 78 (19), 77 (22), 44 (58), 43 (19).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Amine **23a - c** und **24a - d**

1 mmol Tri- bzw. Diamin wird mit 15 ml bzw. 10 ml $POCl_3$ 2 h bei 60° und 14 h bei Raumtemp. gerührt. $POCl_3$ wird dann bei ca. 40° unter Vak. abgezoegen und der Rückstand in etwa 25 ml Diethylenglykol-dimethylether aufgenommen. Zur Lösung wird unter Eiskühlung und Rühren langsam 30 mmol bzw. 20 mmol $NaBH_4$ zugegeben. Man rührt 3 h bei 70° und gibt nach dem Abkühlen (Eisbad) 20 ml bzw. 14 ml 10%ige HCl tropfenweise zu und zieht anschließend Diethylenglykol-dimethylether i. Vak. ab. Nun werden 6 g bzw. 4.2 g NaOH, gelöst in wenig Wasser,

zugegeben und mit $CHCl_3$ mehrmals ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels wird der ölige Rückstand mit Ether aufgenommen und das Amin mit etherischer HCl-Lösung als Hydrochlorid gefällt und umkristallisiert.

N,N',N''-Tris-[4-(3,4-dimethoxyphenyl)-butyl]-benzol-1,3,5-trimethanamin-trihydrochlorid (**23a**)

Aus 1.0 g **11a**. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 200°, Ausb. 36% d. Th. - $C_{45}H_{63}N_3O_3 \cdot 3HCl \cdot 0.5\ H_2O$ (86 .4) Ber. C 62.8 H 7.85 N 4.9 Gef. C 62.7 H 7.83 N 4.9. - IR (KBr): 3400, 2930, 2750, 2400, 1590, 1510, 1450, 1420, 1260, 1240, 1150, 1050, 810, 760, 710 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/$CDCl_3$): δ (ppm) = 9.62 (bs, 6H, $\overset{+}{N}H_2$, austauschbar), 7.94 (s, 3H, aromat.), 6.60 - 6.70 (m, 9H, aromat.), 3.85 (bs, 6H, Ph-$C\underline{H}_2$-$\overset{+}{N}H_2$), 3.84 ("d", 18H, OCH_3), 2.97 (m, 6H, $\overset{+}{N}H_2$-$C\underline{H}_2$), 2.52 (t, 6H, Ar-$C\underline{H}_2$), 1.87 (m, 6H, $\overset{+}{N}H_2$-CH_2-$C\underline{H}_2$), 1.62 (m, 6H, $C\underline{H}_2$-CH_2-Ar). - MS (70 eV, 235°): m/z = 741 (6%, $M^{+\cdot}$), 740 (14), 562 (46), 547 (23), 533 (25), 531 (48), 371 (19), 355 (30), 340 (27), 326 (17), 325 (38), 209 (30), 191 (57), 164 (60), 161 (30), 151 (96), 134 (42), 119 (100), 105 (24), 91 (38), 45 (24).

N,N',N''-Tris-[4-(2-thienyl)-butyl]-benzol-1,3,5-trimethanamin-trihydrochlorid (**23b**)

Aus 1.0 g **11b**, Farblose Kristalle ($CHCl_3$/Ether), Schmp. 245°, Ausb. 21% d. Th. - $C_{33}H_{45}N_3S_3 \cdot 3\ HCl \cdot 0.5\ H_2O$ (698.3) Ber. C 56.8 H 7.07 N 6.0 Gef. C 56.9 H 7.03 N 6.1. - IR (KBr): 3400, 2940, 2780, 2420, 1590, 1450, 1240, 1030, 880, 850, 820, 690 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 9.61 (bs, 6H, $\overset{+}{N}H_2$, austauschbar), 7.81 (s, 3H, aromat.), 7.30 (dd, J = 5/1 Hz, 3H, H-5-thienyl), 6.93 ("t", 3H, H-4-thienyl), 6.86 ("d", 3H, H-3-thienyl), 4.10 (bs, 6H, Ar-$C\underline{H}_2$-$\overset{+}{N}H_2$), 2.90 (m, 6H, $\overset{+}{N}H_2$-$C\underline{H}_2$), 2.80 (m, 6H, thienyl-$C\underline{H}_2$), 1.70 (m, 12H, $C\underline{H}_2$-$C\underline{H}_2$). - MS (70 eV, 210°): m/z = 579 (18%, M^+), 577 (6), 454 (20), 426 (16), 424 (46), 422 (14), 271 (18), 270 (16), 137 (48), 119 (46), 118 (36), 117 (38), 105 (18), 103 (14), 97 (100), 91 (38), 79 (14), 77 (12).

N,N',N''-Tris-[2-(phenylmercapto)-ethyl]-benzol-1,3,5-trimethanamin-trihydrochlorid (**23c**)

Aus 1.8 g **11c**, Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 203°, Ausb. 28% d. Th. - $C_{33}H_{39}N_3S_3 \cdot 3\ HCl$ (683.3) Ber. C 58.0 H 6.20 N 6.2 Gef. C 57.7 H 6.49 N 6.1. - IR (KBr): 3400, 2920, 2740, 1580, 1450, 1060, 1020, 890, 840, 740, 690 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 9.88 (bs, 6H, $\overset{+}{N}H_2$, austauschbar), 7.79 (s, 3H, aromat.), 7.25 - 7.49 (m, 15H, aromat.), 4.17 (bs, 6H, Ar-$C\underline{H}_2$-$\overset{+}{N}H_2$), 3.32 (m, 6H, $\overset{+}{N}H_2$-$C\underline{H}_2$),

3.10 (m, $C\underline{H}_2$-S). - MS (70 eV, 250°): m/z = 573 (< 2, $M^{+\cdot}$), 451 (30), 450 (100), 268 (12), 146 (15), 137 (62), 123 (16), 119 (24), 118 (20), 117 (22), 109 (22), 91 (15), 77 (10), 45 (18).

N,N'-Bis-[4-(4-methoxyphenyl)-butyl]-benzol-1,3-dimethanamin-dihydrochlorid (**24a**)

Aus 1.1 g **12a**. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 204°, Ausb. 41% d. Th. - $C_{30}H_{40}N_2O_2 \cdot 2HCl$ (533.6) Ber. C 67.5 H 7.93 N 5.3 Gef. C 67.4 H 8.00 N 5.3. - IR (KBr): 3400, 2940, 2750, 2430, 1600, 1460, 1440, 1300, 1250, 1180, 1030, 810, 710 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = siehe theoretischer Teil Seite 53. - MS (70 eV, 200°): m/z = 460 (3%, $M^{+\cdot}$), 459 (18), 311 (72), 281 (15), 280 (33), 161 (24), 134 (22), 121 (60), 120 (21), 105 (100), 104 (34), 91 (22), 78 (18), 77 (15).

N,N'-Bis-[4-(3,4-dimethoxyphenyl)-butyl]-benzol-1,3-dimethan-amin-dihydrochlorid (**24b**)

Aus 3.0 g **12b**. Farblose Kristalle (Ethanol/Ether), Schmp. 153°, Ausb. 48% d. Th. - $C_{32}H_{44}N_2O_4 \cdot 2HCl$ (593.6) Ber. C 64.8 H 7.81 N 4.7 Gef. C 64.9 H 8.07 N 4.6. - IR (KBr): 3400, 2940, 2750, 1590, 1510, 1450, 1260, 1230, 1150, 1030, 850, 800, 760, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 9.35 (bs, 4H, $\overset{+}{N}H_2$, austauschbar), 7.72 (bs, 1H, H-2, aromat.), 7.63 ("d", 2H, H-4, H-6, aromat.), 7.50 ("t", 1H, H-5, aromat.), 6.85 (d, J = 8 Hz, 2H, H-5'), 6.82 (d, J = 2 Hz, 2H, H-2', aromat.), 6.71 (dd, J = 8/2 Hz, 2H, H-6', aromatisch), 4.11 (bs, 4H, Ph-$C\underline{H}_2$-$\overset{+}{N}H_2$), 3.74 ("d", 12H, OCH_3), 2.90 (m, 4H,

$\overset{+}{NH_2}$-$\underline{CH_2}$), 2.52 (t, 4H, Ar-$\underline{CH_2}$), 1.63 (m, 8H, $\underline{CH_2}$-$\underline{CH_2}$). - MS (70 eV, 180°): m/z = 520 (4%, $M^{+\cdot}$), 341 (46), 312 (14), 191 (27), 164 (42), 151 (46), 150 (21), 147 (19), 134 (21), 132 (21), 121 (41), 120 (29), 106 (21), 105 (100), 104 (22), 91 (20), 77 (15), 45 (17).

N,N'-Bis-[4-(2-thienyl)-butyl]-benzol-1,3-dimethanamin-dihydrochlorid (**24c**)

Aus 1.0 g **12c**. Farblose Kristalle ($CHCl_3$), Schmp. 151°, Ausb. 45% d. Th. - $C_{24}H_{32}N_2S_2 \cdot 2HCl \cdot 0.5\ H_2O$ (494.6) Ber. C 58.3 H 7.13 N 5.7 Gef. C 58.5 H 7.04 N 5.6. - IR (KBr): 3360, 3250, 2940, 2790, 2430, 1590, 1440, 1350, 1170, 1040, 900, 850, 820, 800, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250 MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 9.47 (bs, 4H, $\overset{+}{NH_2}$, austauschbar), 7.72 ("s", 1H, H-2, aromat.), 7.63 ("d", 2H, H-4, H-6, aromat.), 7.48 ("t", 1H, H-5, aromat.), 7.32 ("d", 2H, H-5-tienyl), 6.93 ("t", 2H, H-4-thienyl), 6.87 ("d", 2H, H-3-thienyl), 4.11 (bs, 4H, Ar-$\underline{CH_2}$-$\overset{+}{NH_2}$), 2.90 (bs, 4H, $\overset{+}{NH_2}$-$\underline{CH_2}$), 2.80 (t, 4H, $\underline{CH_2}$-thienyl), 1.69 (m, 8H, $\underline{CH_2}$-$\underline{CH_2}$). - MS (70 eV, 240°): m/z = 412 (13%, $M^{+\cdot}$), 287 (30), 257 (44), 137 (26), 132 (20), 121 (22), 105 (100), 104 (38), 97 (54), 91 (16), 79 (20), 78 (12), 77 (16), 57 (24).

N,N'-Bis-[2-(phenylmercapto)-ethyl]-benzol-1,3-dimethanamin-dihydrochlorid (**24d**)

Aus 3.0 g **12d**. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 149°, Ausb. 58% d. Th. - $C_{24}H_{28}N_2S_2 \cdot 2\ HCl \cdot H_2O$ (499.6) Ber. C 57.7 H 6.46 N 5.6 Gef. C 57.5 H 6.39 N 5.8. - IR (KBr): 3400, 2930, 2780, 2730, 2600, 2400, 1580, 1440, 1160, 1080, 1050,

1020, 900, 860, 800, 730, 700, 690 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 9.77 (bs, 4H, $\overset{+}{N}H_2$, austauschbar), 7.25 - 7.72 (m, 14H, aromat.), 4.16 (bs, 4H, Ar-$C\underline{H}_2$-$\overset{+}{N}H_2$), 3.35 (m, 4H, $\overset{+}{N}H_2$-$C\underline{H}_2$), 3.08 (t, 4H, $C\underline{H}_2$-S). - MS (70 eV, 140°): m/z = 408 (< 2%, $M^{+\cdot}$), 286 (14), 285 (76), 137 (84), 132 (26), 109 (17), 105 (100), 104 (47), 103 (13), 91 (12), 77 (13), 46 (19).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von **25** und **27**

5 mmol des Azomethins **13** bzw. **15** werden in 50 ml absolutem Ethanol gelöst. Diese Lösung wird unter kräftigem Rühren mit 0.5 g (12 mmol) bzw. 1 g (bei **13**) $NaBH_4$ versetzt. Danach wird 8 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. werden 20 ml H_2O zugegeben, und man schüttelt dreimal mit $CHCl_3$ aus. Die $CHCl_3$-Phase wird über $NaSO_4$ getrocknet und danach das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der ölige Rückstand wird in Ether aufgenommen. Man fällt die angegebenen Salze durch Zugabe einer gesättigten Oxalsäurelösung oder durch Zugabe von etherischer HCl. Anschließend wird der Niederschlag durch Kristallisation gereinigt.

N,N'-Bis-[3-(1-pyrrolyl)-propyl]-benzol-1,3-dimethanamin (**25**)

Aus 3.4 g **13**. Farblose Kristalle (Ethanol/H_2O), Schmp. 187°, Ausb. 61% d. Th. - $C_{22}H_{30}N_4 \cdot 2C_2O_4H_2 \cdot 0.5\ H_2O$ (539.6) Ber. C 57.9 H 6.54 N 10.4 Gef. C 58.1 H 6.34 N 10.2 . - IR ($CHCl_3$,"freies" Amin): 3000, 2940, 2730, 1600, 1500, 1450, 1350, 1280, 1160, 1110, 1080, 1060, 970, 820, 700 cm^{-1}.

- ^{1}H-NMR (250 MHz/$CDCl_3$ "freies" Amin): δ (ppm) = 7.19 - 7.44 (m, 4H, aromat.), 6.65 und 6.14 (je "t", je 4H, AA'-XX'-System, Pyrrolylprotonen), 3.99 (t, 4H, pyrrolyl-$C\underline{H}_2$), 3.74 ("s", 4H, Ar-$C\underline{H}_2$-NH), 2.62 ("t", 4H, NH-$C\underline{H}_2$), 1.95 (m, 4H, CH_2-$C\underline{H}_2$-CH_2), 1.47 (bs, 2H, NH, austauschb.). - MS (70 eV, 160°): m/z = 350 (< 2%, M^+), 226 (40), 118 (10), 105 (16), 104 (12), 82 (10), 81 (74), 80 (30), 47 (52), 46 (100), 44 (32).

N-(3,4-dichlorphenylmethyl)-4-phenylbutanamin (27)

Aus 1.0 g **15**. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 209°, Ausb. 57% d. Th. - $C_{17}H_{19}Cl_2N \cdot HCl$ (344.7) Ber. C 59.2 H 5.85 N 4.1 Gef. C 59.5 H 5.89 N 4.0. - IR (KBr): 3020, 2940, 2780, 2770, 2720, 2680, 2570, 2420, 1600, 1480, 1400, 1220, 1130, 1040, 990, 910, 890, 875, 815, 750, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = siehe theoretischer Teil Seite 57. - MS (70 eV, 120°): m/z = 307 (23%, M^+), 190 (37), 188 (92), 163 (13), 161 (82), 159 (100), 140 (24), 91 (51), 89 (15), 65 (13), 41 (10).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von **26**

20 mmol des Azomethins **14** werden in 100 ml absolutem Ethanol gelöst und dazu werden 1.5 g Natrium (65 mmol) gegeben. Man rührt 30 Minuten bei Raumtemp. und erhitzt dann 30 Min. unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen der Lösung wird diese mit 50 ml H_2O verdünnt und dann mit 100 ml verdünnter HCl versetzt (ein Teil H_2O und ein Teil HCL conc.). Das Ethanol-Wasser-Gemisch wird i.Vak. abdestilliert. Der verbleibende, halbfeste Rückstand wird in Ethanol aufgenommen, das unlösliche

NaCl abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Schließlich wurde mit Aceton umkristallisiert.

4-[N-(4-Phenylbutyl)-aminomethan]-benzol-1,3-diol (**26**)

Aus 0.5 g **14**. Braune Kristalle (Aceton), Schmp. 186°, Ausb. 32% d. Th. - $C_{17}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ (307.8) Ber. C 66.3 H 7.20 N 4.6 Gef. C 66.4 H 6.78 N 4.4. - IR (KBr): 3260, 2900, 1600, 1490, 1470, 1460, 1430, 1230, 1210, 1170, 1120, 1050, 870, 800, 760, 700 cm^{-1}. - ^1H-NMR (250-MHZ/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 11.54 (bs, 2H, OH, austauschb.), 8.74 (bs, 4H, $\overset{+}{N}H_2$, austauschb.), 7.80 (d, J = 8 Hz, 1H, H-5, aromat.), 7.18 - 7.43 (m, 5H, aromat.), 6.73 (d, J = 2 Hz, 1H, H-2, aromat.), 6.54 (dd, J = 8/2, 1H, H-6, aromat.), 3.72 (bs, 2H, Ar-$C\underline{H}_2$-$\overset{+}{N}H_2$), 2.62 (t, 2H, $C\underline{H}_2$-Ph), 1.56 - 1.78 (m, 4H, $C\underline{H}_2$-$C\underline{H}_2$). - MS (70 eV, 200°): m/z = 271 (27%, M^+), 165 (11), 162 (20), 152 (12), 91 (40), 77 (9), 65 (39), 51 (15), 48 (11), 46 (48).

Allgemeine Arbeitsvorschriften zur Synthese der Amine **28** bis **31** und **32a - m**

Als Reduktionsmittel kann bei allen Amiden $LiAlH_4$ verwendet werden. Es werden für 10 mmol Diamid 100 mmol $LiAlH_4$ eingesetzt. Die Reaktionsbedingungen und -zeiten müssen jedoch bei den einzelnen Substanzen variiert werden. So wird entweder das Amid direkt zu einer Suspension von $LiAlH_4$ in wasserfreiem Ether gegeben und unter Rückfluß erhitzt, oder mit Hilfe einer Soxhlet-Apparatur mit Ether kontinuierlich extrahiert. Bei einigen Verbindungen muß wasserfreies Tetrahydrofuran als Lösungsmittel verwendet werden. Die Substanz wird

entweder in THF gelöst und tropfenweise zur $LiAlH_4$-Suspension zugegeben und unter Rückfluß erhitzt, oder in der Soxhlet-Apparatur mit THF extrahiert. Nach vollständiger Umsetzung (Überprüfung durch DC, Fließmittel $CHCl_3$/Ethanol 7 + 3) und Abkühlen des Lösungsmittels wird das überschüssige $LiAlH_4$ vorsichtig mit Wasser zerstört. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und merhmals mit Ether bzw. THF gewaschen. Das Lösungsmittel wird getrocknet und i. Vak. abdestilliert. Man nimmt den öligen oder festen Rückstand mit Ether oder Methanol auf, und durch Zugabe von etherischer oder methanolischer HCL (wird angegeben) erhält man die Hydrochloride, die mit den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert werden.
Bei den einzelnen Verbindungen sind die Reaktionsbedingungen und nötigen Reaktionszeiten mit angegeben.

1,3-Bis-(4-phenylbutylamino)-propan-2-ol-dihydrochlorid (**28**)

Aus 2.0 g **16**. $LiAlH_4$ wird in Ether suspendiert, dazu gibt man vorsichtig das Amid und erhitzt 14 h unter Rückfluß. Farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 296° (Zers.), Ausb. 39% d. Th. - $C_{23}H_{34}N_2O \cdot 2\,HCl$ (427.5) Ber. C 64.6 H 8.49 N 6.6 Ger. C 64.8 H 8.62 N 6.6. - IR (KBr): 3430, 2930, 2850, 2780, 2410, 1600, 1580, 1490, 1450, 1410, 1270, 1140, 1080, 1020, 890, 840, 775, 750, 700 cm^{-1}. - ^1H-NMR (250-MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = siehe theoretischer Teil Seite 62. - MS (70 eV, 200°): m/z = 354 (< 2, $M^{\cdot+}$), 203 (12), 192 (42), 189 (10), 188 (75), 187 (37), 176 (21), 162 (46), 150 (11), 149 (12), 131 (13), 91 (100), 70 (14), 45 (65).

(+)-(S,S)-, (-)-(R,R) und meso-1,4-Bis-(4-phenylbutylamino)-butan-2,3-diol-dihydrochlorid (**29a - c**)

Aus 3.0 g **17a** bzw. 1.0 g **17b**. $LiAlH_4$ wird in Ether suspendiert, dazu gibt man vorsichtig das Amid und erhitzt 14 h unter Rückfluß. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 293° (Zers.), Ausb. 25% bis 30% d. Th. - Aus 1.0 g **17c** $LiAlH_4$ in Ether, Soxhlet-Apparatur, Reaktionszeit: 16 h. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 288°, Ausb. 26% d. Th. - $C_{24}H_{36}N_2O_2 \cdot 2\,HCl$ (457.5), Ber. C 63.0 H 8.37 N 6.1 Gef. **29a:** C 63.1 H 8.45 N 6.1, **29b:** C 63.1 H 8.46 N 6.1, **29c:** C 62.8 H 8.49 N 6.1. - IR (KBr) = **29a** = **29b** = **29c:** 3250, 3020, 2920, 2830, 1600, 1490, 1460, 1450, 1410, 1350, 1270, 1175, 1130, 1100, 1070, 1020, 950, 910, 900, 850, 740, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = **29a** = **29b:** 8.98 (bs, 4H, $\overset{+}{N}H_2$, austauschbar), 7.16 - 7.36 (m, 10H, aromat.), 5.75 (bs, 2H, OH, austauschbar), 3.92 (bs, 2H, C$\underline{H}$-OH), 2.86 - 3.06 (m, 8H, C$\underline{H}_2$-$\overset{+}{N}H_2$-C$\underline{H}_2$), 2.60 (t, 4H, C$\underline{H}_2$-Ph), 1.54 (m, 8H, C$\underline{H}_2$-C$\underline{H}_2$). ^{1}H-NMR (250-MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = **29c:** 8.94 (bs, 4H, $\overset{+}{N}H_2$, austauschbar), 7.19-7.38 (m, 10H, aromat.), 6.0 (bs, 2H, OH, austauschbar), 3.76 (bs, 2H, C$\underline{H}$-OH), 3.18 (m, 2H, H_A-1, H_A-4), 2.82 - 3.02 (m, 6H, H_B-1, H_B-4, $\overset{+}{N}H_2$-C$\underline{H}_2$), 2.62 (t, 4H, C$\underline{H}_2$-PH), 1.66 (m, 8H, C$\underline{H}_2$-C$\underline{H}_2$). - MS (70 eV, 220°): m/z = **29a:** 384 (< 2, $M^{+\cdot}$), 222 (38), 206 (10), 205 (10), 204 (54), 192 (5), 164 (18), 162 (44), 132 (10), 104 (11), 92 (12), 91 (100), 86 (11), 72 (19), 65 (16). - MS (70 eV, 170°): m/z = **29b:** 384 (< 2, $M^{+\cdot}$), 223 (8), 222 (18), 204 (42), 192 (6), 176 (5), 162 (74), 149 (6), 133 (8), 132 (6), 131 (18), 116 (6), 105 (6), 104 (11), 91 (100). - MS (70 eV, 150°): m/z = **29c:** 384 (< 2, $M^{+\cdot}$), 222 (28), 204 (58), 192 (5), 163 (16), 162 (45), 131 (12), 116 (10), 91 (100), 65 (10).

meso-(S,r,R)-1,5-Bis-(4-phenylbutylamino)-pentan-2,3,4-triol-dihydrochlorid (**30**)

Aus 2.9 g **18**. $LiAlH_4$ in THF, Soxhlet-Apparatur, Reaktionszeit 25 h. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 246°, Ausb. 19% d. Th. - $C_{25}H_{38}N_2O_3 \cdot 2\,HCl$ (487.5) Ber. C 61.6 H 8.27 N 5.8 Gef. C 61.3 H 8.36 N 5.6. - IR (KBr): 3360, 2940, 2800, 2410, 1600, 1490, 1415, 1300, 1280, 1140, 1080, 1020, 960, 900, 850, 740, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 8.72 (bs, 4H, $\overset{+}{N}H_2$, austauschbar), 7.18 - 7.35 (m, 10H, aromat.), 5.5 (bs, 3H, OH, austauschbar), 3.94 (nach Austausch mit CF_3COOD, m, 2H, H-2, H-4), 3.42 (nach Austausch mit CF_3COOD dd, J = 4/4 Hz, 1H, H-3), 3.05 (m, 2H, H_A-1, H_A-5), 2.93 - 3.02 (m, 6H, H_B-1, H_B-5, $\overset{+}{N}H_2$-$\underline{C}H_2$), 2.63 (m, 4H, $\underline{C}H_2$-Ph), 1.58 - 1.74 (m, 8H, $\underline{C}H_2$-$\underline{C}H_2$). - MS (70 eV, 220°): m/z = 414 (< 2, $M^{+\cdot}$), 252 (95), 222 (7), 204 (16), 192 (11), 163 (13), 162 (95), 149 (13), 131 (13), 91 (100), 58 (10), 44 (61).

(+)-(S,R,R,R)-1,6-Bis-(4-phenylbutylamino)-hexan-2,3,4,5-tetrol-dihydrochlorid (**31**)

Aus 1.0 g **19**. $LiAlH_4$ in THF, Soxhlet-Apparatur, Reaktionszeit 30 h. Farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 259°, Ausb. 11% d. Th. - $C_{26}H_{40}N_2O_4 \cdot 2\,HCl$ (517.5) Ber. C 60.3 H 8.18 N 5.4 Gef. C 60.0 H 8.29 N 5.3. - IR (KBr): 3330, 2940, 2860, 2300, 2480, 1600, 1500, 1450, 1410, 1360, 1270, 1240, 1080, 1030, 980, 910, 840, 790, 750, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250 MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 8.68 (bs, 4H, $\overset{+}{N}H_2$, austauschbar), 7.19 - 7.36 (m, 10H, aromat.), 5.62 (J = 6.1 Hz) und 5.55 (J = 4.4 Hz), (je d, je 1H, OH in 2- und 5-Position, austauschbar), 5.04 ("t", 2H, OH in 3- und 4-Position, austauschbar), 3.96 und 3.88

(je m, je 1H, H-2, H-5), 3.69 und 3.46 (je m, je 1H, H-3, H-4), 3.14 (m, 2H, H_A-1, H_A-6), 2.82 - 3.02 (m, 6H, H_B-1, H_B-6, $\overset{+}{N}H_2$-C$\underline{H}_2$), 2.60 (t, 4H, C$\underline{H}_2$-Ph), 1.58 - 1.71 (m, 8H, C$\underline{H}_2$-C$\underline{H}_2$). - MS (70 eV, 225°): m/z = 444 (< 2, $M^{+\cdot}$), 325 (13), 283 (85), 282 (100), 252 (21), 246 (36), 222 (22), 206 (21), 204 (13), 192 (22), 176 (11), 163 (35), 162 (100), 150 (20), 149 (46), 133 (12), 132 (14), 131 (31), 105 (18), 104 (23), 103 (15), 92 (25), 91 (100), 86 (22), 77 (16), 72 (20), 65 (27).

(+)-(S,S)-1,4-Bis-(phenylmethylamino)-butan-2,3-diol-dihydrochlorid (**32a**)

Aus 2.0 g **20a**. $LiAlH_4$ wird in Ether suspendiert, dazu gibt man vorsichtig das Amid und erhitzt 15 h unter Rückfluß. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 261°, Ausb. 21% d. Th. - $C_{18}H_{24}N_2O_2 \cdot 2\,HCl$ (373.3) Ber. C 57.9 H 7.02 N 7.5 Gef. C 58.0 H 7.12 N 7.5. - IR (KBr): 3400, 2950, 2800, 2380, 1570, 1500, 1450, 1360, 1310, 1260, 1210, 1140, 1080, 1000, 860, 760, 720, 700 cm^{-1}. - ^1H-NMR (250 MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 9.15 - 9.65 (bs, 4H, $\overset{+}{N}H_2$, austauschbar), 7.46 (m, 10H, aromat.), 5.76 (bs, 2H, OH, austauschbar), 4.17 (bs, 4H, $\overset{+}{N}H_2$-C$\underline{H}_2$-Ph), 3.95 (bs, 2H, C$\underline{H}$-OH), 2.95 (m, 4H, C$\underline{H}_2$-$\overset{+}{N}H_2$). - MS (70 eV, 100°): m/z = 300 (< 2, $M^{+\cdot}$), 180 (15), 162 (36), 120 (35), 106 (33), 91 (100), 65 (35).

(+)-(S,S)-1,4-Bis-(2-phenylethylamino)-butan-2,3-diol-dihydrochlorid (**32b**)

Aus 3.0 g **20b**. $LiAlH_4$ in THF, Soxhlet-Apparatur, Reaktionszeit 14 h. Fällung mit methanolischer HCl. Farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 300° (Zers.), Ausb. 30% d. Th. -

$C_{20}H_{28}N_2O_2 \cdot 2\,HCl$ (401.4) Ber. C 59.9 H 7.53 N 7.0 Gef. C 59.6 H 7.62 N 6.9. - IR (KBr): 3400, 2950, 2800, 2400, 1580, 1500, 1450, 1400, 1260, 1140, 1080, 1020, 980, 900, 860, 740, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 8.9 - 9.35 (bs, 4H, $\overset{+}{N}H_2$, austauschbar), 7.25 - 7.42 (m, 10H, aromat.), 5.81 (bs, 2H, OH, austauschbar), 3.93 (bs, 2H, C$\underline{H}$-OH), 2.98 - 3.23 (m, 12H, C$\underline{H}_2$-$\overset{+}{N}H_2$-C$\underline{H}_2$-C$\underline{H}_2$). - MS (70 eV, 200°): m/z = 328 (< 2, $M^{\cdot+}$), 237 (35), 206 (10), 194 (48), 176 (87), 164 (11), 134 (57), 116 (34), 105 (100), 104 (23), 91 (15), 73 (25), 44 (29).

(+)-(S,S)-1,4-Bis-[2-(4-chlorphenyl)-ethylamino]-butan-2,3-diol-dihydrochlorid (**32c**)

Aus 4.0 g **20c**. $LiAlH_4$ in THF, Soxhlet-Apparatur, Reaktionszeit 25 h. Fällung mit methanolischer HCl. Farblose Kristalle (Eisessig), Schmp. 300° (Zers.), Ausb. 18% d. Th. - $C_{20}H_{26}Cl_2N_2O_2 \cdot 2\,HCl$ (470.3) Ber. C 51.1 H 6.00 N 6.0 Gef. C 51.1 H 6.14 N 6.0. - IR (KBr): 3400, 3300, 3250, 2930, 2830, 1600, 1500, 1480, 1410, 1360, 1220, 1120, 1100, 1060, 1015, 920, 900, 860, 810, 700, 660 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 8.9 - 9.25 (bs, 4H, $\overset{+}{N}H_2$, austauschbar), 7.45 und 7.35 (je "d", je 4H, AA'BB'-System, aromat., C_6H_4Cl), 5.8 (bs, 2H, OH, austauschbar), 3.95 (d, 2H, C$\underline{H}$-OH), 2.99 - 3.23 (m, 12H, C$\underline{H}_2$-$\overset{+}{N}H_2$-C$\underline{H}_2$-C$\underline{H}_2$). - (+)-FAB-DMSO/Glycerin-MS: m/z = 397 (93%, $M^{\cdot+}$+1), 363 (64), 329 (14), 242 (64), 168 (14), 157 (50), 139 (100), 125 (14), 105 (50), 103 (42), 91 (21).

(+)-(S,S)-1,4-Bis-(3-phenylpropylamino)-butan-2,3-diol-dihydrochlorid (**32d**)

Aus 4.0 g **20d**. $LiAlH_4$ in THF, Soxhlet-Apparatur, Reaktionszeit 14 h, Fällung mit meth. HCl. Farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 294°, Ausb. 35% d. Th. - $C_{22}H_{32}N_2O_2 \cdot 2\,HCl$ (429.4) Ber. C 61.5 H 7.98 N 6.5 Gef. C 61.5 H 8.16 N 6.5. - IR (KBr): 3400, 2950, 2800, 2400, 1590, 1490, 1450, 1400, 1250, 1130, 1030, 980, 840, 740, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 8.9 - 9.15 (bs, 4H, $\overset{+}{N}H_2$, austauschbar), 7.21 - 7.38 (m, 10H, aromat.), 5.75 (bs, 2H, OH, austauschbar), 3.91 (d, 2H, C<u>H</u>-OH), 2.90 - 3.10 (m, 8H, $C\underline{H}_2$-$\overset{+}{N}H_2$-$C\underline{H}_2$), 2.68 (t, 4H, $C\underline{H}_2$-Ph), 1.99 (m, 4H, CH_2-$C\underline{H}_2$-CH_2). - (+)-FAB-DMSO/Glycerin-MS: m/z = 357 (100%,M^++1), 222 (35), 208 (6), 190 (18), 148 (10), 136 (10), 118 (10), 117 (10), 91 (41).

(+)-(S,S)-1,4-Bis-(5-phenylpentylamino)-butan-2,3-diol-dihydrochlorid (**32e**)

Aus 3.0 g **20e**. $LiAlH_4$ in Ether, Soxhlet-Apparatur, Reaktionszeit 16 h, Fällung mit methanolischer HCl, Farblose Kristalle (Eisessig), Schmp. 282°, Ausb. 20% d. Th. - $C_{26}H_{40}N_2O_2 \cdot 2\,HCl$ (485.5) Ber. C 64.3 H 8.72 N 5.8 Gef. C 64.4 H 8.81 N 5.8. - IR (KBr): 3400, 2920, 2850, 2800, 2400, 1600, 1580, 1490, 1450, 1410, 1320, 1140, 1080, 980, 740, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250 MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 8.7 - 9.2 (bs, 4H, $\overset{+}{N}H_2$, austauschbar), 7.19 - 7.36 (m, 10H, aromat.), 5.75 (bs, 2H, OH, austauschbar), 3.91 (bs, 2H, C<u>H</u>-PH), 2.85 - 3.10 (m, 8H, $C\underline{H}_2$-$\overset{+}{N}H_2$-$C\underline{H}_2$), 2.59 (t, 4H, $C\underline{H}_2$-Ph), 1.54 - 1.75 (m, 8H, H'-2, H'-4), 1.28 - 1.40 (m, 4H, H'-3). - (+)-FAB-DMSO/Glycerin-MS: m/z = 413 (100%,M^++1), 250 (64), 236 (12), 218 (27), 176 (42), 164 (18), 91 (97).

(+)-(S,S)-1,4-Bis-[4-(4-methoxyphenyl)-butylamino]-butan-2,3-diol-dihydrochlorid (**32f**)

Aus 1.5 g **20f**. $LiAlH_4$ wird in THF suspendiert, dazu gibt man vorsichtig das Amid und erhitzt 30 h unter Rückfluß, Fällung mit meth. HCl, farblose Kristalle (Eisessig), Schmp. 289°, Ausb. 14% d. Th. - $C_{26}H_{40}N_2O_4 \cdot 2\,HCl$ (517.5) Ber. C 60.3 H 8.18 N 5.4 Gef. C 60.1 H 8.32 N 5.4. - IR (KBr): 3400, 2950, 2800, 1600, 1580, 1510, 1450, 1400, 1300, 1250, 1180, 1130, 1080, 1020, 820, 720 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250 MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 8.7 - 9.1 (bs, 4H, $\overset{+}{N}H_2$, austauschbar), 7.16 und 6.98 (je "d", je 4H, AA'BB'-System, aromat.), 5.75 (bs, 2H, OH, austauschbar), 3.91 (bs, 2H, C<u>H</u>-OH), 3.72 (s, 6H, OCH_3), 2.81 - 3.10 (m, 8H, $C\underline{H}_2-\overset{+}{N}H_2-C\underline{H}_2$), 2.54 (t, 4H, $C\underline{H}_2$-Ar), 1.54 - 1.68 (m, 8H, $C\underline{H}_2-C\underline{H}_2$). - (+)-FAB-DMSO/Glycerin-MS: m/z = 445 (37%, M^++1), 266 (33), 252 (8), 234 (15), 222 (7), 161 (30), 121 (100), 91 (20).

(+)-(S,S)-1,4-Bis-[3,4-(dimethoxyphenyl)-butylamino]-butan-2,3-diol-dihydrochlorid (**32g**)

Aus 0.6 g **20g**. $LiAlH_4$ wird in Ether suspendiert, dazu gibt man vorsichtig das Amid und erhitzt 30 h unter Rückfluß. Farblose Kristalle (Ethnaol), Schmp. 247°, Ausb. 18% d. Th. - $C_{28}H_{44}N_2O_6 \cdot 2\,HCl$ (577.6) Ber. C 58.2 H 8.03 N 4.9 Gef. C 58.1 H 8.19 N 4.8. - IR (KBr): 3400, 2950, 2800, 2440, 1600, 1520, 1450, 1420, 1340, 1260, 1240, 1190, 1150, 1080, 1030, 850, 810, 760 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250 MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 8.7 - 9.1 (bs, 4H, $\overset{+}{N}H_2$, austauschbar), 6.70 - 6.85 (m, 6H, aromat.), 5.72 (bs, 2H, OH, austauschbar), 3.90 (bs, 2H, C<u>H</u>-OH), 3.74 ("d", 12H, OCH_3), 2.84 - 3.07 (m, 8H, $C\underline{H}_2-\overset{+}{N}H_2-C\underline{H}_2$), 2.54 (m, 4H, $C\underline{H}_2$-Ar), 1.61 - 1.69 (m, 8H, $C\underline{H}_2-C\underline{H}_2$). - (+)-FAB-DMSO/Glycerin-MS: m/z = 505 (50%, M^++1), 296 (41), 282 (16), 252 (9), 222 (17), 157 (80), 151 (100), 91 (16).

(+)-(S,S)-1,4-Bis-[2-(phenylmercapto)-ethylamino]-butan-2,3-diol (**32h**)

Aus 1.0 g **20h**. $LiAlH_4$ in THF, Soxhlet-Apparatur, Reaktionszeit 30 h. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 97°, Ausb. 25% d. Th. - $C_{20}H_{28}N_2O_2S_2$ (392.6) Ber. C 61.2 H 7.19 N 7.14 Gef. C 61.0 H 7.18 N 7.03. - IR (KBr): 3400, 2950, 2800, 2400, 1580, 1480, 1440, 1410, 1120, 1140, 1080, 1000, 900, 870, 740, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 9.05 - 9.40 (bs, 4H, $\overset{+}{N}H_2$, austauschbar), 7.22 - 7.46 (m, 10H, aromat.), 5.78 (bs, 2H, OH, austauschbar), 3.89 (d, 2H, C<u>H</u>-OH), 3.01 - 3.31 (m, 12H, C<u>H</u>$_2$-$\overset{+}{N}H_2$-C<u>H</u>$_2$-C<u>H</u>$_2$). - (+)-FAB-DMSO/Glycerin-MS: m/z = 393 (45%,M^++1), 286 (6), 226 (2), 208 (10), 166 (6), 137 (100), 109 (33).

(+)-(S,S)-1,4-Bis-[4-(2-thienyl)-butylamino]-butan-2,3-diol-dihydrochlorid (**32i**)

Aus 1.1 g **20i**. $LiAlH_4$ in Ether, Soxhlet-Apparatur, Reaktionszeit 30 h, Fällung mit meth. HCl. Farblose Kristalle (Eisessig), Schmp. 297°, Ausb. 15% d. Th. - $C_{20}H_{32}N_2O_2S_2 \cdot 2\,HCl$ (469.5) Ber. C 51.2 H 7.30 N 6.0 Gef. C 50.9 H 7.35 N 5.8. - IR (KBr): 3400, 2900, 2800, 2410, 1580, 1440, 1320, 1250, 1140, 1080, 850, 820, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 8.7 - 9.15 (bs, 4H, $\overset{+}{N}H_2$, austauschbar), 7.33 (dd, J = 5/1 Hz, 2H, H-5-thienyl), 6.95 (dd, J = 5/3 Hz, 2H, H-4-thienyl), 6.88 ("d", 2H, H-3-thienyl), 5.73 (bs, 2H, OH, austauschbar), 3.90 (bs, 2H, C<u>H</u>-OH), 2.89 - 3.04 (m, 8H, C<u>H</u>$_2$-$\overset{+}{N}H_2$-C<u>H</u>$_2$), 2.82 (t, 4H, C<u>H</u>$_2$-thienyl), 1.59 - 1.76 (m, 8H, C<u>H</u>$_2$-C<u>H</u>$_2$). - MS (70 eV, 120°): m/z = 396 (< 2, M^+), 229 (14), 228 (74), 212 (26), 211 (20), 210 (95), 198 (11), 170 (20),

169 (68), 168 (81), 156 (15), 155 (13), 139 (42), 138 (21), 137 (32), 116 (22), 110 (26), 98 (17), 97 (100), 86 (18), 72 (28), 70 (67), 58 (56), 57 (30).

(+)-(S,S)-1,4-Bis-[4-(1-naphthyl)-butylamino]-butan-2,3-diol-dihydrochlorid (**32j**)

Aus 1.0 g **20j**. $LiAlH_4$ wird in Ether suspendiert, dazu gibt man vorsichtig das Amid und erhitzt 11 h unter Rückfluß. Farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 247°, Ausb. 32% d. Th. - $C_{32}H_{40}N_2O_2 \cdot 2\,HCl$ (557.6) Ber. C 68.9 H 7.59 N 5.0 Gef. C 68.7 H 7.67 N 4.9. - IR (KBr): 3320, 2950, 2800, 2400, 1600, 1575, 1510, 1450, 1400, 1350, 1280, 1180, 1130, 1080, 1010, 990, 860, 800, 770, 740 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 8.8 - 9.2 (bs, 4H, $\overset{+}{N}H_2$, austauschbar), 8.13 (dd, J = 8/1 Hz, 2H, H-8-naphthyl), 7.97 (dd, J = 7/2 Hz, 2H, H-5-naphthyl), 7.83 (d, 2H, H-4-naphthyl), 7.64 - 7.42 (m, 8H, H-7, H-6, H-3, H-2-naphthyl), 5.76 (d, 2H, OH, austauschbar), 3.95 (bs, 2H, $\underline{C}H$-OH), 3.08 (t, 4H, $\underline{C}H_2$-naphthyl), 2.98 - 3.04 (m, 8H, $\underline{C}H_2$-$\overset{+}{N}H_2$-$\underline{C}H_2$). - (+)-FAB-DMSO/Glycerin-MS: m/z = 484 (35%, M^+), 286 (30), 272 (9), 254 (13), 242 (4), 212 (18), 155 (18), 141 (100).

(+)-(S,S)-1,4-Bis-(n-butylamin)-butan-2,3-diol-dihydrochlorid (**32k**)

Aus 2.3 g **20k**. $LiAlH_4$ wird in Ether suspendiert, dazu gibt man vorsichtig das Amid und erhitzt 25 h unter Rückfluß. Farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 300° (Zers.), Ausb. 35% d. Th. - $C_{12}H_{28}N_2O_2 \cdot 2\,HCl$ (305.3) Ber. C 47.2 H 9.91 N 9.2 Gef. C 47.2 H 10.15 N 9.0. - IR (KBr): 3360, 2950, 2800, 2440, 1570, 1450,

1410, 1160, 1260, 1150, 1110, 1080, 1000, 900, 860, 780, 740 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 8.8 - 9.1 (bs, 4H, $\overset{+}{N}H_2$, austauschbar), 5.72 (bs, 2H, OH, austauschbar), 3.91 (bs, 2H, C<u>H</u>-OH), 2.86 - 3.05 (m, 8H, $C\underline{H}_2-\overset{+}{N}H_2-C\underline{H}_2$), 1.64 (m, 4H, H-2'), 1.32 (m, 4H, H-3'), 0.89 (t, 6H, $-CH_3$). - (+)-FAB-DMSO/Glycerin-MS: m/z 233 (100%,M^++1), 160 (48), 146 (10), 128 (18), 116 (11), 86 (22).

<u>(+)-(S,S)-1,4-Bis-(n-hexylamino)-butan-2,3-diol-dihydrochlorid (321)</u>

Aus 3.0 g **201**. $LiAlH_4$ wird in THF suspendiert, dazu gibt man vorsichtig das Amid und erhitzt 24 h unter Rückfluß. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 300° (Zers.), Ausb. 22% d. Th. - $C_{16}H_{36}N_2O_2 \cdot 2\,HCl$ (361.4) Ber. C 53.2 H 10.6 N 7.8 Gef. C 53.2 H 10.9 N 7.6 . - IR (KBr): 3380, 2900, 2800, 2410, 1580, 1450, 1410, 1310, 1280, 1140, 1110, 1080, 1010, 860, 790, 730 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 8.85 - 9.15 (bs, 4H, $\overset{+}{N}H_2$, austauschbar), 5.77 (bs, 2H, OH, austauschbar), 3.94 (bs, 2H, C<u>H</u>-OH), 2.86 - 3.09 (m, 8H, $C\underline{H}_2-\overset{+}{N}H_2-C\underline{H}_2$), 1.68 (m, 4H, H-2'), 1.23 - 1.38 (m, 12H, H-3', H-4', H-5'), 0.89 (t, 6H, CH_3). - (+)-FAB-DMSO/Glycerin-MS: m/z = 289 (100%,M^++1), 189 (34), 174 (14), 156 (21), 144 (10), 114 (28).

(+)-(S,S)-1,4-Bis-(n-octylamino)-butan-2,3-diol-dihydrochlorid (32m)

Aus 4.0 g **20m**. $LiAlH_4$ wird in THF suspendiert, dazu gibt man vorsichtig das Amid und erhitzt 24 h unter Rückfluß. Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 300° (Zers.), Ausb. 20% d. Th. - $C_{20}H_{44}N_2O_2 \cdot 2\ HCl$ (417.5) Ber. C 57.5 H 11.11 N 6.7 Gef. C 57.3 H 11.39 N 6.6. - IR (KBr): 3400, 2950, 2800, 2420, 1590, 1480, 1410, 1260, 1140, 1120, 1080, 1060, 980, 860, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250 MHz/[D_6]DMSO): δ (ppm) = 8.8 - 9.15 (bs, 4H, $\overset{+}{N}H_2$, austauschbar), 5.79 (bs, 2H, OH, austauschbar), 3.93 (bs, 2H, C<u>H</u>-OH), 2.86 - 3.09 (m, 8H, $C\underline{H}_2$-$\overset{+}{N}H_2$-$C\underline{H}_2$), 1.60 - 1.75 (m, 4H, H-2'), 1.21 - 1.42 (m, 20H, H-3'- H-7'), 0.89 (t, 6H, $-CH_3$). - (+)-FAB-DMSO/Glycerin-MS: 344 (54%, M^+), 202 (7), 172 (10), 142 (15), 132 (33), 107 (18), 89 (100).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von N,N'-Bis-(4-phenylbutylamin)-m-phenylen-diacetamidin (33)

Zu 3.0 g (20 mmol) 1,3-Phenylendiacetonitril und 5.7 g (40 mmol) 4-Phenylbutylamin gibt man schnell unter kräftigem Rühren 40 mmol wasserfreies, gepulvertes $AlCl_3$. Die Temperatur des Reaktionsgemisches steigt schnell auf ca 200° an und fällt nach und nach wieder ab. Nun wird die Schmelze 30 Min. auf 165°-175°C erhitzt. Dann läßt man auf 130°C abkühlen und gießt die Schmelze Vorsichtig in 100 ml Wasser. Mit NaOH stellt man auf pH 11 ein und schüttelt mehrmals mit $CHCl_3$ aus. Nach dem Trocknen des Lösungsmittels wird es i. Vak. abgezogen. Der Rückstand kann mit Ethanol/Wasser umkristallisiert werden. Farblose Kristalle (Ethanol/Wasser), Schmp. 121°, Ausb. 52% d. Th. - $C_{30}H_{38}N_4 \cdot 0.5\ H_2O$ (463.7) Ber. C 77.8 H 8.42 N 12.1

Gef. C 77.9 H 8.48 N 11.9. - IR (KBr): 3205, 3040, 3020, 2920, 2850, 1610, 1570, 1490, 1470, 1450, 1420, 1390, 1360, 1340, 1230, 1190, 1160, 1090, 1060, 1030, 920, 820, 790, 740, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250 MHz/$CDCl_3$): δ (ppm) = 7.10 - 7.36 (m, 14H, aromat.), 4.3 - 4.8 (bs, 4H, Amidinprotonen, austauschbar), 3.47 (s, 4H, Ar-CH_2-amidin), 2.61 (t, 4H, $C\underline{H}_2$-Ph), 3.17 (t, 4H, amidin-$C\underline{H}_2$-CH_2), 1.48 - 1.68 (m, 8H, $C\underline{H}_2$-$C\underline{H}_2$). - MS (70 eV,150°): m/z = 454 (7), 306 (10), 280 (20), 214 (44), 201 (19), 187 (19), 130 (23), 103 (11), 104 (22), 105 (10), 91 (100), 86 (11), 78 (19), 77 (17), 65 (15), 45 (31).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Thioether **34a** und **34b**

2.3 g (8 mmol) Octadecylmercaptan werden in 25 ml Ethanol gelöst, 5.8 g (38 mmol) 3-Phenylpropylmercaptan in 50 ml Ethanol. Dazu gibt man 1 g NaOH in 10 ml Wasser bzw. zur Herstellung von **34b**, 5 g NaOH gelöst in 50 ml Wasser und rührt kräftig. Nun wird 1.0 g (4 mmol) bzw. 5.0 g (19 mmol) 1.3-Bis-brommethylbenzol spatelspitzenweise zugegeben, und man rührt 1 h bei Raumtemp. und erhitzt danach 6 h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen läßt man den Ansatz einige Stunden im Kühlschrank stehen. Nun kann das Ethanol-Wasser-Gemisch leicht von dem festen bzw. öligen Rückstand abgegossen werden. Dieser wird mit $CHCl_3$ aufgenommen. Die $CHCl_3$-Phase wird jeweils einmal mit Wasser, mit einer gesättigten $NaHCO_3$-Lösung und wieder mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen des Lösungsmittels wird es i. Vak. abgezogen, und der verbleibende Rückstand wird durch Kristallisation bzw. Destillation gereinigt.

1,3-Bis-[(octadecylthio)-methyl]-benzol (**34a**)

Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 62.9°, Ausb. 65% d. Th. - $C_{44}H_{82}S_2$ (675.3) Ber. C 78.3 H 12.24 Gef. 78.2 H 12.4. - IR (KBr): 3420, 2920, 2850, 1600, 1470, 1450, 1080, 800, 720, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250 MHz/$CDCl_3$): δ (ppm) = 7.21 - 7.31 (m, 4H, aromat.), 3.69 (s, 4H, Ar-CH_2-S), 2.40 (t, 4H, S-CH_2-CH_2), 1.50 - 1,61 (m, 4H, H-2'), 1.21 - 1.35 (m, 60H, H-3' - H-17'), 0.89 (t, 6H, $-CH_3$). - MS (70 eV,100°): 674 (5%, M^+), 422 (< 2), 390 (14), 285 (26), 106 (12), 105 (100), 104 (55), 83 (10), 69 (13), 58 (29).

1,3-Bis-[(3-phenylpropylthio)-methyl]-benzol (**34b**)

Hellgelbe, ölige Flüssigkeit $Sdp._{0.1}$ 93°, Ausb. 73% d. Th. - $C_{26}H_{30}S_2$ (406.7). - IR ($CHCl_3$): 3050, 3000, 2950, 2850, 1600, 1500, 1450, 1340, 1290, 1240, 1150, 1080, 1030, 900, 860 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250 MHz/$CDCl_3$): δ (ppm) = 7.18 - 7.35 (m, 14H, aromat.), 3.68 (s, 4H, Ar-CH_2-S), 2.70 (t, 4H, CH_2-Ph), 2.41 (t, 4H, S-CH_2-CH_2), 1.89 (m, 4H, CH_2-CH_2-CH_2). - MS (80 eV, 70°): m/z = 406 (22%, M^+), 302 (24), 300 (25), 288 (7), 270 (22), 256 (16), 151 (24), 150 (22), 119 (25), 118 (100), 117 (68), 105 (73), 104 (22), 92 (10), 91 (85), 77 (10), 65 (10).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von **35a**

1.0 g (1.5 mmol) **34a** werden in 25 ml $CHCl_3$ gelöst und einer Lösung von 1.4 g (3 mmol) Tetrabutylammoniumperiodat in 25 ml $CHCl_3$ zugesetzt. Man erhitzt 6 h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird $CHCl_3$ i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird

sehr oft mit kleinen Mengen Ether extrahiert. Die Etherphasen werden vereinigt und das Lösungsmittel eingeengt. Nach einigen Stunden kristallisiert ein Produkt aus, das noch geringe Mengen Thioether enthält. Nach dreimaligem Umkristallisieren wurde das analysenreine Sulfoxid erhalten.

1,3- Bis-[(octadecylsulfinyl)-methyl]-benzol (**35a**)

Farblose Kristalle (Toluol), Schmp. 108°, Ausb. 18% d. Th. - $C_{44}H_{82}O_2S_2$ (707.3) Ber. C 74.7 H 11.69 Gef. C 74.6 H 11.89. - IR (KBr): 2920, 2850, 1600, 1470, 1040, 810, 720, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250 MHz/$CDCl_3$): δ (ppm) = 7.26 - 7.45 (m, 4H, aromat.), 3.95 (s, 4H, Ar-CH_2-SO), 2.60 (t, 4H, SO-CH_2-CH_2), 1.71 - 1.79 (m, 4H, H-2'), 1.22 - 1.35 (m, 60H, H-3'- H-17'), 0.89 (t, 6H, -CH_3). - MS (80 eV, 130°): m/z = 707 (< 2, M^+), 405 (14), 285 (21), 253 (6), 252 (27), 135 (13), 126 (12), 125 (18), 121 (58), 119 (82), 112 (19), 111 (41), 105 (19), 98 (26), 97 (92), 96 (15), 85 (32), 84 (39), 83 (100), 71 (51), 70 (50), 69 (63), 68 (15), 67 (13), 57 (85).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von **35b**

1.0 g (2.5 mmol) **34b** werden in 25 ml Aceton gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 0.5g H_2O_2 (35%ig) und rührt 48 h bei Raumtemp.. Es bildet sich ein halbfester Niederschlag, Aceton wird abgegossen und $CHCl_3$ zugegeben. Die $CHCl_3$-Phase wird mehrmals mit H_2O gewaschen und nach dem Trocknen des Lösungsmittels wird es i. Vak. abdestilliert. Der verbleibende halbfeste Rückstand wird mehrmals mit Ether gewaschen, da **34b** gut etherlöslich ist und auf diese Weise leicht abgetrennt werden kann. Das verbleibende feste Produkt wird mit Aceton umkristallisiert.

1,3-Bis-[(4-phenylpropylsulfinyl)-methyl]-benzol (**35b**)

Farblose Kristalle (Aceton), Schmp. 101°, Ausb. 24 % d. Th. - $C_{26}H_{30}O_2S_2$ (438.7) Ber. C 71.2 H 6.89 Gef. C 71.0 H 6.89. - IR (KBr): 3430, 3050, 3030, 2950, 2850, 1600, 1500, 1460, 1400, 1390, 1080, 1040, 1010, 900, 850, 810, 740, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250 MHz/$CDCl_3$): δ (ppm) = 7.12 - 7.35 (m, 14H, aromat.), 3.91 (s, 4H, Ar-CH_2-SO), 2.74 ("t", 4H, SO-CH_2-CH_2), 2.69 (t, 4H, CH_2-Ph), 2.01 - 2.15 (m, 4H, CH_2-CH_2). - MS (80 eV, 90°): m/z = 438 (2%, M^+), 271 (20), 137 (12), 135 (11), 122 (11), 121 (100), 119 (13), 118 (38), 117 (55), 115 (18), 105 (45), 104 (69), 103 (20), 91 (63), 78 (16), 77 (12), 65 (13).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Sulfone **36a** und **36b**

1.0 g (1.5 mmol) **34a** bzw. 1.0 g (2.5 mmol) **34b** werden in 10 ml Eisessig gelöst bzw. suspendiert. Dazu gibt man 0.9 g (bei **34a**) bzw. 1.5 g (bei **34b**) H_2O_2 (35%ig). Man erwärmt bei ca. 60°C 3 h unter Rühren. Nach dem Abkühlen werden 50 ml Wasser zugesetzt, und es wird mehrmals mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Die $CHCl_3$-Phase wird dreimal mit Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird nach dem Trocknen i. Vak. abgezogen, und der Rückstand durch Kristallisation gereinigt.

1,3-Bis-[(octadecylsulfonyl)-methyl]-benzol (**36a**)

Farblose Kristalle ($CHCl_3$), Schmp. 149°, Ausb. 78% d. Th. - $C_{44}H_{82}O_4S_2$ (739.3) Ber. C 71.5 H 11.18 Gef. C 71.3 H 11.36. - IR (KBr): 2920, 2850, 1600, 1470, 1410, 1320, 1290, 1270, 1160, 1120, 900, 830, 780, 750, 720, 650 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR

(250-MHz/$CDCl_3$): δ (ppm) = 7.48 (m, 4H, aromat.), 4.22 (s, 4H, Ar-$C\underline{H}_2$-SO_2), 2.85 (t, 4H, SO_2-$C\underline{H}_2$-CH_2), 1.78 - 1.91 (m, 4H, H-2'), 1.24 - 1.34 (m, 60H, H-3'- H-17'), 0.89 (t, 6H, -CH_3). - MS (80 eV, 200°): m/z = 738 (< 2, M^+), 424 (11), 423 (37), 422 (17), 421 (15), 403 (18), 118 (10), 106 (23), 105 (100), 104 (82), 71 (10), 57 (17), 43 (15).

1,3-Bis-[(4-phenylpropylsulfonyl)-methyl]-benzol (**36b**)

Farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 172°, Ausb. 75% d. Th. - $C_{26}H_{30}O_4S_2$ (470.7) Ber. C 66.3 H 6.43 Gef. C 66.3 H 6.48. - IR (KBr): 3460, 3050, 3020, 2920, 1600, 1500, 1450, 1420, 1300, 1220, 1120, 1020, 940, 910, 880, 810, 780, 750, 700 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (250-MHz/$CDCl_3$): δ (ppm) = 7.14 - 7.41 (m, 14H, aromat.), 4.16 (s, 4H, Ar-$C\underline{H}_2$-SO_2), 2.84 (t, 4H, SO_2-$C\underline{H}_2$-CH_2), 2.74 (t, 4H, $C\underline{H}_2$-Ph), 2.08 - 2.21 (m, 8H, $C\underline{H}_2$-$C\underline{H}_2$). - MS (80 eV, 160°): m/z = 470 (33%, M^+), 289 (10), 288 (36), 287 (83), 269 (16), 224 (13), 223 (32), 219 (14), 207 (28), 195 (11), 193 (18), 183 (16), 181 (12), 121 (32), 119 (20), 118 (63), 117 (77), 105 (46), 104 (100), 103 (20), 91 (72), 78 (15), 77 (10).

5. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Arbeit war die Synthese und gerinnungsphysiologische Prüfung weiterer Oligoamine. Basierend auf bisherigen Untersuchungen von Ernst[8], Carstensen[9], Werner[10] und Buck[11] wurden folgende Strukturvariationen vorgenommen:

1. Bei Di- und Triaminen, die ein aromatisches Zentrum besitzen (z.B. Typ **21**) wurden die Substiuenten an den Aminfunktionen verändert, um zu noch wirkungsstärkeren Verbindungen zu gelangen bzw. die Wirkungsgrenzen durch diese Maßnahmen abzustecken.

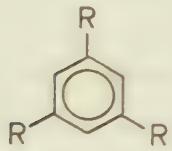
2. Durch Austausch der Aminfunktion durch eine stärker basische Amidinfunktion sollte der Einfluß veränderter Basizität beschrieben werden (Substanz **33**).

3. Da von Buck[11] im Laufe dieser Arbeit festgestellt wurde, daß die Amine vom Typ **21** ein schlechtes Resorptionsverhalten aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit zeigen, wurden, um eine bessere Wasserlöslichkeit zu erzielen, am Stammaromaten hydrophile Gruppen eingeführt. Allerdings konnte durch diese Maßnahmen, wie Löslichkeitsversuche zeigten, die Wasserlöslichkeit nicht verbessert werden.

4. Als nächster Schritt folgte deshalb die Synthese von Verbindungen, bei denen das aromatische Zentrum durch ein hydrophiles aliphatisches Zentrum ersetzt wurde (**28** bis **31**).

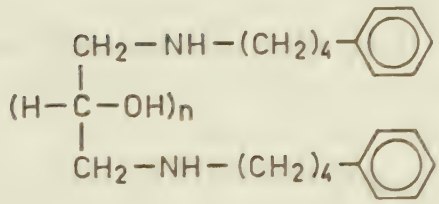
Am Verbindungstyp **29** wurden Molekülvariationen durch Veränderung der Substituenten vorgenommen.

5. Schließlich wurden noch strukturanaloge Thioether, Sulfoxide und Sulfone synthetisiert (**34** bis **36**), um festzustellen, ob sich die Aminfunktion durch diese anderen funktionellen Gruppen ersetzen läßt.

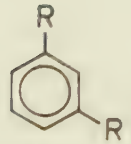


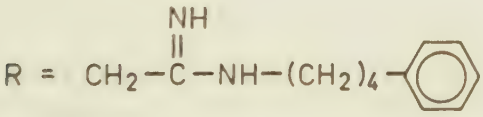
$R = (CH)_2-NH-R'$

21

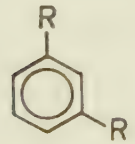


28 , n = 1
29 , n = 2
30 , n = 3
31 , n = 4





33



$R = CH_2-X-R'$

$X = S, SO, SO_2$

34 bis **36**

Insgesamt wurden 42 bisher nicht beschriebene Endsubstanzen dargestellt und getestet. Die Struktur dieser Verbindungen und deren Vorstufen wurden mit spektroskopischen Methoden gesichert (IR-, ^{1}H-NMR- und Massenspektren).

Die Di- und Triamine mit einem aromatischen Zentrum zeigten eine ausgeprägte Hemmung der durch Collagen induzierten Thrombozytenaggregation. Eine 100%ige Hemmung wurde mit Endkonzentrationen im Plasma erreicht, die zwischen $3.75 \cdot 10^{-6}$ mol $\cdot$ l^{-1} und $1.25 \cdot 10^{-4}$ mol $\cdot$ l^{-1} lagen. Die meisten dieser Verbindungen wirkten in geringeren Konzentrationen als die Kontrollsubstanz Acetylsalicylsäure ($5 \cdot 10^{-5}$ mol $\cdot$ l^{-1}). Daneben verlängerten sich auch die plasmatischen Gerinnungszeiten (TPZ und PTT).
Der Austausch der Aminfunktion durch eine Amidinfunktion (**33**) führte zu einer Wirkungsverschlechterung, d.h. das Amidin hemmte bei einer Konzentration von $6.25 \cdot 10^{-5}$ mol $\cdot$ l^{-1} die Thrombozytenaggregation zu 100% und bewirkte somit eine um fast eine Zehnerpotenz schlechtere Hemmung als das strukturanaloge Diamin **22a**.

Die Wirkung der Verbindungen mit hydrophilen aliphatischen Zentren (**28** bis **31**) auf die Thrombozytenaggregation ist mit den zuerst synthetisierten Di- und Triaminen zu vergleichen. Ihre bessere Wasserlöslichkeit verspricht jedoch eine bessere Resorption. Somit ist es gelungen,

Substanzen zu entwickeln, bei denen eine hervorragende Hemmung der Thrombozytenaggregation mit einer guten Löslichkeit verbunden ist. Aufgrund der guten Wirkung (bei $1.5 \cdot 10^{-5}$ mol $\cdot$ l^{-1}, 100%ige Hemmung), Löslichkeit und Zugänglichkeit wurde **29a** (n = 2) als Leitsubstanz gewählt, die Substituenten wurden variiert und von den verschiedenen Verbindungen die Thrombozytenaggregationshemmung, die TPZ und die PTT bestimmt. Die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung vieler dieser Substanzen war sehr gut, am besten wirkte Verbindung **32e** (IC_{50} = $0.56 \cdot 10^{-5}$ mol $\cdot$ l^{-1}), bei der die Aminfunktion durch fünf CH_2-Gruppen vom aromatischen System getrennt ist. Tendenziell wirkten die langkettigen Substanzen besser als die kurzkettigen. Es konnte außerdem festgestellt werden, daß der Aromat am Kettenende für die Wirkung nicht unbedingt essentiell ist. Die Verbindungen **32l** und **32m** zeigten in einer Konzentration von $1.5 \cdot 10^{-5}$ mol $\cdot$ l^{-1} noch eine 100%ige Hemmung der Thrombozytenaggregation. Sie besitzen also die gleiche Wirkungsstärke wie die Leitsubstanz **29a** und sind außerdem gut wasserlöslich. Diese Substanzen bieten daher interessante Ansatzpunkte für weitere Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet.

Abschließend konnte festgestellt werden, daß die Aminfunktionen in strukturanalogen Verbindungen durch Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen nicht ersetzbar sind. Alle diese Verbindungen erwiesen sich bei den gerinnungsphysiologischen Prüfungen als wirkungslos.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1 K. Rehse, Pharm. unserer Zeit 4, 1 (1975).

2 H. Trobisch und K.H. Klasing, Dtsch. Apoth. Ztg. 120, 1587 (1980).

3 W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, S. 254, Bibliographisches Institut, Zürich 1980.

4 R.B. Silverman, J. Am. Chem. Soc. 102, 5421 (1980).

5 K. Rehse, Dtsch. Apoth. Ztg. 125, 785 (1985).

6 J. Hirsc, Antiplatelet Agents in "Drug and Platelets", Ed. by: P.A. van Zwieten und E. Schönbaum, G. Fischer Verlag, Suttgart-New York 82

7 D.L. Heene, Therapiewoche 31, 1911 (1981).

8 H.-J. Ernst, Dissertation FU Berlin 1981.

9 A. Carstensen, Dissertation FU Berlin 1982.

10 U. Werner, Dissertation FU Berlin 1984.

11 W. Buck, Dissertation FU Berlin 1983.

12 Organikum, 14. Aufl., S. 387, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1975.

13 M.S. Newman und H.S. Lowrie, J. Am. Chem. Soc. 76, 6196 (1954).

14 vgl. log. cit. 12, 469.

15 D. Fredrich, Dissertation FU Berlin 1976.

16 vgl. loc. cit. 12, S. 663.

17 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, S. 576, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957, Bd. XI/1, Stickstoffverbindungen II.

18 V.M. Micovic und M.L. Mihailovic, J. Org. Chem. 18, 1196 (1953).

19 H. Rapoport, J.E. Campion, J. Am. Chem. Soc., 73, 2239 (1951).

20 A. Hajos, Komplexe Hydride und ihre Anwendung in der organischen Chemie, S. 180, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 66.

21 vgl. loc. cit. 20, S. 129.

22 M.Hesse, H. Meier, B. Zeeh, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, S. 165, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1979.

23 G. Spiteller, Massenspektrometrische Strukturanalyse organischer Verbindungen, S. 149, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1966.

24 Weygand/Hilgetag, Organisch-chemische Experimentierkunst, 4. Aufl., S. 478, Johann Ambrosius Barth, Leipzig 1970.

25 S.M. McElvain, C.L. Stevens, J. Am. Chem. Soc. 69, 2667 (1947).

26 L.G. Humber, J. Med. Chem. 7, 826 (1964).

27 vgl. loc. cit. 22, S. 321.

28 H. Kienitz, Massenspektrometrie, S. 501, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1968.

29 vgl. loc. cit. 28, S. 502.

30 H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D.H. Williams, Mass Spectrometrie of Organic Compounds, S. 288, Holden-Day, Inc., San Francisco 1967.

31 vgl. loc. cit. 12, S. 425.

32 E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl. und W. Simon, Strukturaufklärung organischer Verbindungen, S. I 190, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1980.

33 vgl. loc. cit. 32, S. H 180.

34 vgl. loc. cit. 22, S. 119 und S. 165.

35 vgl. loc. cit. 30, S. 389.

36 vgl. loc. cit. 28, S. 484.

37 N.H. Cromwell und H. Hoeksema, J. Am. Chem. Soc. 67, 1658 (1945).

38 vgl. loc. cit. 30, S. 392.

39 E. Fischer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 24, 1836 (1891).

40 E. Fischer und A. Speier, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 28, 3252 (1895).

41 Coops, Verkade, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, Amsterdam, 44, 1000.

42 E.L. Eliel, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, S. 31, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1966.

43 vgl. loc. cit. 22, S. 161.

44 A. Pfenninger und A. Hochrainer, Helv. Chim. Acta 64, 1558 (1981).

45 vgl. loc. cit. 32, S. H 150.

46 Privatmitteilung: M. Kämpfe, Inst. f. Pharm. der FU-Berlin.

47 vgl. loc. cit. 23, S. 104.

48 J.P. Dillenschneider und J.-C. Maire, Bull. Soc. Chim. France, 10, 2606 (1964).

49 J.W. Emsley, S.R. Salman, R.A. Storey, J. Chem. Soc. II, 1513 (1970).

50 vgl. loc. cit. 22, S. 188.

51 vgl. loc. cit. 23, S. 115.

52 vgl. loc. cit. 28, S. 495.

53 vgl. loc. cit. 30, S. 626.

54 M.E. Kuehne und P.J. Shannon, J. Org. Chem. 42, 2082 (1977).

55 vgl. loc. cit. 22, S. 127.

56 J.H. Billman und A.C. Diesing, J. Org. Chem. 22, 1068 (1957).

57 N.A. Shepard und A.A. Ticknor, J. Am. Chem. Soc. 38, 381 (1916).

58 H.R. Christen, Grundlagen der organischen Chemie, S. 255, Verlag Sauerländer Aarau, Diesterweg, Salle Frankfurt am Main 1975.

59 vgl. loc. cit. 22, S. 130.

60 F.W. Röllgen, Nachr. Chem. Tech. Lab. 31, Nr. 3, 174 (1983).

61 A. Pinner, Die Imidoäther und ihre Derivate, Verlag Oppenheim, Berlin 1892.

62 P. Oxley, M.W. Partridge und W.F. Short, J. Chem. Soc. 12, 1110 (1947).

63 C.I. Brodrick, W.F. Short, J. Chem. Soc. II, 1343 (1951).

64 vgl. loc. cit. 32, S. I 190.

65 N.S. Johary und L.N. Owen, J. Chem. Soc., 1302 (1955).

66 H. Suhr, Anwendung der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie, S. 137, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1965.

67 vgl. loc. cit. 30, S. 280 und S. 281.

68 vgl. loc. cit. 23, S. 88.

69 A. Schöberl und A. Wagner, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Auflage, Bd. IX, S. 211 - 248, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955.

70 E. Santaniello, A. Manzocchi und C. Farachi, Synthesis, 563 (1980).

71 R.L. Shriner, H.C. Struck und W.J. Jorison, J. Am. Soc. 52, 2060 (1930).

72 J.W. Emsley, J. Feeney und L.H. Sutcliffe, High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, Vol. I, S. 390, Pergamon Press, Oxford - London - New York - Toronto - Sydney - Paris - Braunschweig 1967.

73 I. Sataty, Org. Magn. Res. Vol. 3, 429 (1971).

74 vgl. loc. cit. 30, S. 552.

75 O. Hinsberg, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 43, 289 (1910).

76 G.V.R. Born, Nature 194, 927 (1962).

77 F. Seuter, Hämostasis 5, 85 (1976).

78 U. Emisch, Dissertation FU Berlin 1981.

79 vgl. loc. cit. 3, S. 4.

80 M. Barthels und H. Poliwoda, Gerinnungsanalysen: Interpretation, Schnellorientierung, Therapiekontrollen, S. 111, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1980.

81 vgl. loc. cit. 80, S. 112.

82 Privatmitteilung: K. Rehse, Inst. f. Pharm. der FU-Berlin.

83 K. Münzel, J. Büchi, O.-E. Schultz, Galenisches Praktikum S. 83, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1959.

84 Privatmitteilung: K. Rehse, Inst. f. Pharm. der FU-Berlin.

L E B E N S L A U F

Geburtsdatum:	8. September 1953
Geburtsort:	Landau/Pfalz
Eltern:	Peter Claus, verstorben Kunigunde Claus, geb. Streit
Schulbildung und beruflicher Werdegang:	1960 - 1968, Grund- und Hauptschule in Neustadt/Weinstraße
	1968 - 1971, Berufsausbildung zur Apothekenhelferin in der Brunnen-Apotheke in Neustadt/Weinstraße
	1971 - 1972, Berufsaufbauschule in Landau/Pfalz
	1972 - 1974, Technische Oberschule (Carl-Engler-Schule) in Karlsruhe Reifeprüfung am 26.6.1974
	WS 74/75, Studium der Mathematik und Sozialkunde an der Freien Universität Berlin
	SS 75 - WS 78/79, Studium der Pharmazie an der Freien Universität Berlin
	Okt. 1978 - Okt. 1979, Pharmazie-Praktikantin in der Rheingau-Apotheke in Berlin-Friedenau
	4. Dez. 1979, Approbation als Apothekerin
	Nov. 1979 - Juni 1980, berufstätig in der Hubertus-Apotheke in Berlin-Zehlendorf
	Okt. 1980, Beginn der vorliegenden Dissertation unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. K. Rehse
	Seit 1. Mai 1981 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin